

**KRANKHEITSLAST UND PSYCHISCHE KOMORBIDITÄTEN  
BEI PATIENTEN MIT  
HEREDITÄREM ANGIOÖDEM  
MIT FOKUS AUF DAS LEIPZIGER PATIENTENKOLLEKTIV**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.  
an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Marie Rabe  
Geboren am 06.10.1993 in Leipzig

angefertigt an: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Universität Leipzig

Betreuerin: Prof. Dr. med. Regina Treudler

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 19.10.2021

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	
<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>EINFÜHRUNG .....</b>	<b>6</b>
3.1	Das Hereditäre Angioödem .....	6
3.2	Historisches, Formen und Epidemiologie .....	6
3.3	Pathophysiologie .....	8
3.4	Klinik .....	9
3.5	Diagnostik .....	13
3.6	Therapie.....	14
3.6.1	Akuttherapie.....	15
3.6.2	Prophylaktische Therapie .....	16
3.6.3	Therapeutischer Ausblick .....	19
3.7	Andere Formen des Angioödems .....	20
3.8	Krankheitslast und psychische Komorbiditäten beim Hereditären Angioödem.....	21
<b>4</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN .....</b>	<b>31</b>
5.1	Studientyp .....	31
5.2	Fragebögen.....	31
5.2.1	Klinikinterner Fragebogen .....	31
5.2.2	Angioedema Control Score (ACS) .....	32
5.2.3	Angioedema Quality of Life Score (AE-QoL) .....	33
5.2.4	Generalized Anxiety Disorder Scale – 7 (GAD-7) .....	33
5.2.5	Lubben Social Network Scale (LSN) .....	34
5.2.6	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) .....	34
5.3	Patientenkollektiv.....	35
5.4	Rechtliche und ethische Vorgaben .....	35
5.5	Statistik .....	35
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>37</b>
6.1	Demographische Daten .....	37
6.2	Anamnese der Patienten .....	37
6.3	Therapie.....	40
6.4	Symptomatik.....	40

6.5	Berufliche Einschränkungen .....	46
6.6	Freizeiteinschränkungen und Privatleben .....	47
6.7	Krankheitskontrolle .....	49
6.8	Psychische Belastungen und Lebensqualität .....	50
6.9	Korrelationsanalyse .....	54
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
7.1	Patientenkollektiv und Limitationen .....	59
7.2	Lebensqualität und Krankheitslast .....	60
7.3	Psychische Komorbiditäten .....	63
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>VERZEICHNISSE .....</b>	<b>70</b>
9.1	Literaturverzeichnis .....	70
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	81
9.3	Tabellenverzeichnis .....	82
<b>10</b>	<b>ANLAGEN .....</b>	<b>83</b>
<b>11</b>	<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....</b>	<b>99</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF UND PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>100</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>102</b>

***Teile dieser Arbeit wurden publiziert:***

***„Hereditäres Angioödem: psychosoziale Krankheitslast bei Betroffenen in Leipzig“***

*Abstract und Posterpräsentation, Deutscher Allergiekongress 2020, Wiesbaden*

*DOI: 10.1007/s15007-020-2582-6*

*Autoren: J. Zarnowski, M. Rabe, J. Simon, R. Treudler*

***Ausgezeichnet mit dem Junior Members Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für***

*Allergologie und klinische Immunologie*

## 2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAE	Acquired Angioedema (Erworbenes Angioödem)
AAE-C1-INH	Erworbenes Angioödem durch C1-Inhibitor-Defizienz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEI-AAE	Erworbenes Angioödem unter ACE-Inhibitoren
ACS	Angioedema Control Score
AE	Angioedema (Angioödem)
AECT	Angioedema Control Test
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Instrument
BMI	Body Mass Index
B1-Rezeptor	Bradykinin-1 Rezeptor
B2-Rezeptor	Bradykinin-2 Rezeptor
ca.	circa
C1	Komplementfaktor C1
C1-INH	C1 Esterase Inhibitor
C4	Komplementfaktor C4
FFP	Fresh Frozen Plasma
FXII	Faktor XII
g	Gramm
GA	Generalisierte Angststörung
GAD-7	General Anxiety Disorder Scale-7
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAE	Hereditary Angioedema (Hereditäres Angioödem)
HAE-ANGPT1	HAE mit Mutation im Angiopoetin-Gen
HAE-C1-INH	C1-INH-abhängiges HAE
HAE-nI-C1-INH	HAE mit normwertigem C1-INH
HAE-FXII	HAE mit Mutation im FXII-Gen
HAE-KNG1	HAE mit Mutation im Kininogen-Gen
HAE-PLG	HAE mit Mutation im Plasminogen-Gen
HAS	Hamilton Anxiety Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HMWK	High molecular weight Kininogen

IE	Internationale Einheiten
IgE	Immunglobulin E
IL1- $\beta$	Interleukin 1 beta
i.v.	intravenös
l	Liter
LSN	Lubben Social Network Scale
p.o.	per os
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
s.	siehe
s.c.	subkutan
QoL	Quality of Life
RNA	Ribonukleinsäure
U-HAE	Unknown-HAE (Hereditäres Angioödem mit unbekannter Mutation)
UCS	Urticaria Control Score
WHO	World Health Organization
%	Prozent
>	größer als
<	kleiner als

### **3 EINFÜHRUNG**

#### **3.1 Das Hereditäre Angioödem**

Das Hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Krankheit, welche sich durch spontan auftretende, rezidivierende Schwellungen an verschiedenen Lokalisationen auszeichnet. Ursache dieser Attacken ist in den meisten Fällen ein Mangel oder eine Fehlfunktion des Enzyms C1-Esterase Inhibitor. Dadurch resultiert ein Überschuss des Gewebshormons Bradykinin. Folglich kommt es zur Vasodilatation und einer erhöhten vaskulären Permeabilität, die zu der Entwicklung von teils tagelang anhaltenden Angioödemem führt. (Banerji, Riedl, et al. 2018; Li et al. 2019) Oft sind die Patienten nicht nur physisch, sondern auch psychisch und im Rahmen ihrer Alltagsaktivitäten massiv beeinträchtigt. (David and Whittam 2008)

#### **3.2 Historisches, Formen und Epidemiologie**

Erstmals beschrieben wurde das HAE von Osler und Quincke in den 1880er Jahren. Quincke prägte dabei den Begriff „Angioneurotisches Ödem“, während Osler 1888 eine mögliche erbliche Komponente beschrieb. Hierbei berichtete er von einer jungen Frau mit rezidivierenden Schwellungsattacken, in deren Familie bereits fünf Generationen hintereinander an Ödemen gelitten haben. (Osler 1888; Quincke 1882)

Zu Beginn der 1960er Jahre entdeckten Donaldson und Evans schließlich das verantwortliche Stoffwechselgeschehen und konnten zeigen, dass ein Mangel des Enzyms C1-Esterase-Inhibitor für die Symptomatik verantwortlich ist. Einige Jahre später folgte die Beschreibung der beiden häufigsten Typen des HAE: Typ I, mit quantitativem C1-INH Mangel und Typ II, mit funktionalem C1-INH Mangel. Bradykinin wurde schließlich 1994 von Shoemaker und Kollegen als Hauptmediator beschrieben und eröffnete somit neue Therapieoptionen. (Shoemaker et al. 2008)

Eine weitere Form des HAE wurde im Jahre 2000 von Bork et. al. beschrieben. Bei dieser Form findet man qualitativ und quantitativ normwertiges C1-INH, bei jedoch typischer Klinik und ebenfalls erblicher Komponente. (Bork et al. 2000)

Die geschätzte Prävalenz des HAE beläuft sich auf ca. 1:50.000. Man geht allerdings von einer deutlich höheren Dunkelziffer aus. Dabei treten ca. 25% der Erkrankungen als *de novo* Mutation ohne familiäre Vorbelastung auf. (Cicardi et al. 2014a)

Die Haupteinteilung des HAE wird vornehmlich in C1-INH-abhängiges (HAE-C1-INH Typ I und Typ II), C1-INH-unabhängiges HAE (HAE-nl-C1-INH, HAE mit normwertigem C1-INH) sowie HAE mit unbekannter Mutation (*unknown*, U-HAE) vorgenommen (Tabelle 1).

	<b>HAE-C1-INH</b>		<b>HAE-nl-C1-INH</b>	<b>U-HAE</b>
<b>Formen</b>	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>	<i>HAE-FXII</i> <i>HAE-PLG</i> <i>HAE-ANGPT1</i> <i>HAE-KNG1</i>	<i>unknown</i>
<b>Gen</b>	<i>SERPING 1</i>		<i>FXII</i> <i>Plasminogen</i> <i>Angiopoetin-1</i> <i>Kininogen</i>	<i>unknown</i>
<b>C1-INH Konzentration</b>	↓	↑/n	n	n
<b>C1-INH Aktivität</b>	↓/n	↓	n	n
<b>C4</b>	↓	↓	n	n

*Tabelle 1: Formen des HAE mit Laborkonstellationen; HAE: Hereditäres Angioödem, C1-INH: C1 Esterase Inhibitor, HAE-C1-INH: C1-INH-anhängiges HAE, HAE-nl-C1-INH: HAE mit normalen C1-INH Werten, U-HAE: HAE mit unbekannter Mutation, HAE-FXII: HAE mit Mutation im Faktor XII-Gen, HAE-PLG: HAE mit Mutation im Plasminogen-Gen, HAE-ANGPT1: HAE mit Mutation im Angiopoetin-Gen, HAE-KNG1: HAE mit Mutation im Kiniogen-Gen, FXII: Faktor XII, C4: Komplementfaktor C4, n: normwertig, ↑: erhöht, ↓: vermindert*

Das C1-INH-abhängige HAE ist die mit großem Abstand am häufigsten auftretende Form und wird wiederum in zwei Typen unterteilt. HAE Typ I ist gekennzeichnet durch einen absoluten Mangel an C1-INH aufgrund verminderter Synthese. Diese Variante tritt bei ca. 80-85% der Patienten auf. Beim Typ II liegt eine normale oder sogar erhöhte C1-INH Konzentration vor. Die Aktivität ist jedoch signifikant erniedrigt, da defekte C1-INH Enzyme synthetisiert werden. Dieser Typ liegt bei ca. 15-20% der Patienten vor. (Bonner et al. 2015)

Die deutlich selteneren, neuer beschriebenen HAE-Formen mit normwertiger Quantität und Qualität der C1-INH wurden früher als Typ III bezeichnet. Heute unterteilt man das HAE-nl-C1-INH in mehrere Subtypen:

Die als erste entdeckte Form wird als HAE-FXII bezeichnet, eine Form mit Mutation im FXII-Gen, die vornehmlich bei Frauen auftritt. Die Mutationen in Faktor XII werden ebenfalls

autosomal dominant vererbt, zeigen jedoch eine geringere Penetranz. Bork et al. und Bafunno et al. entdeckten 2018 bei Patienten mit HAE-typischer Klinik, positiver Familienanamnese, normalem C1-INH und ohne spezifische FXII-Mutation zuvor nicht beschriebene Mutationen im Plasminogen-Gen (HAE-PLG) und Angiopoetin-1-Gen (HAE-ANGPT1). (Bafunno et al. 2018; Bork et al. 2018)

Bereits im Folgejahr fand eine Arbeitsgruppe um Konrad Bork eine Mutation im Kininogen-Gen und beschrieb damit eine zusätzliche HAE-Form – das HAE-KNG1. (Bork et al. 2019)

Alle anderen HAE mit normalen Werten des C1-INH ohne Mutationen in oben beschriebenen Genen werden in die Gruppe U-HAE (HAE mit unbekannter Mutation, *unknown*) eingeteilt. (Bork et al. 2015; Cicardi et al. 2014a)

### 3.3 Pathophysiologie

Das C1-INH-abhängige HAE wird verursacht durch Mutationen im SERPING1 Gen, welches auf Chromosom 11(11q12-q13.1) liegt. Es handelt sich um einen dominanten Erbgang. Die daraus resultierenden absolut oder funktionell verminderten C1-INH Plasma-Spiegel sind verantwortlich für eine vermehrte Bildung des Hormons Bradykinin. (Longhurst and Bork 2019)

Am Anfang der Kallikrein-Kinin-Kaskade, an dessen Ende die Bradykinin-Bildung steht, befindet sich *high molecular weight* Kininogen (HMWK), gebunden an Präkallikrein. Durch die Aktivierung des Faktor XII zu Faktor XIIa erfolgt die Abspaltung des Präkallikreins von HMWK. Hierdurch wird das Proenzym Präkallikrein zum aktiven Enzym Kallikrein. Dieses spaltet nun Bradykinin aus dem HMWK ab. In einem positiven Rückkopplungsmechanismus aktiviert Kallikrein wiederum Faktor XII zu Faktor XIIa. Daraus resultiert ein sich stetig verstärkender Kreislauf, wie in Abbildung 1 dargestellt. Das entstandene Bradykinin vermittelt nach Bindung an den B2-Rezeptor eine erhöhte Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und eine Relaxation der glatten Muskelzellen. (Schmaier 2016) Der C1-INH inhibiert dabei unter anderem Faktor XII und Kallikrein. Fällt diese Hemmung weg, resultieren durch die Überproduktion folglich Bradykinin-vermittelte Ödeme. Es werden allerdings noch weitere Systeme durch C1-INH beeinflusst. So spielt C1-INH im Komplement-System eine regulierende Rolle, indem es die erste Komplement-Komponente C1 hemmt. Dadurch wird die Aktivierung von C4 und letztlich die gesamte folgende Aktivierung des Komplementsystems verringert. C1-INH hat ebenso regulierenden Einfluss auf das Fibrinolysesystem und die Gerinnungskaskade.



Trotzdem zeigen HAE-Patienten weder ein erhöhtes Thromboserisiko noch eine verstärkte Blutungsneigung. Man geht davon aus, dass es dem Körper gelingt, diesen Prozessen auf anderem Wege gegenzusteuern. Eigens die Ödementwicklung durch Bradykinin-Überproduktion scheint nicht anderweitig reguliert werden zu können. (Davis 2005; Zuraw and Christiansen 2016)

Durch die beschriebene ungehemmte Bradykinin-Produktion entstehen die für das HAE charakteristischen rezidivierenden Episoden von Schwellungen, die unbehandelt meist über mehrere Tage bestehen.

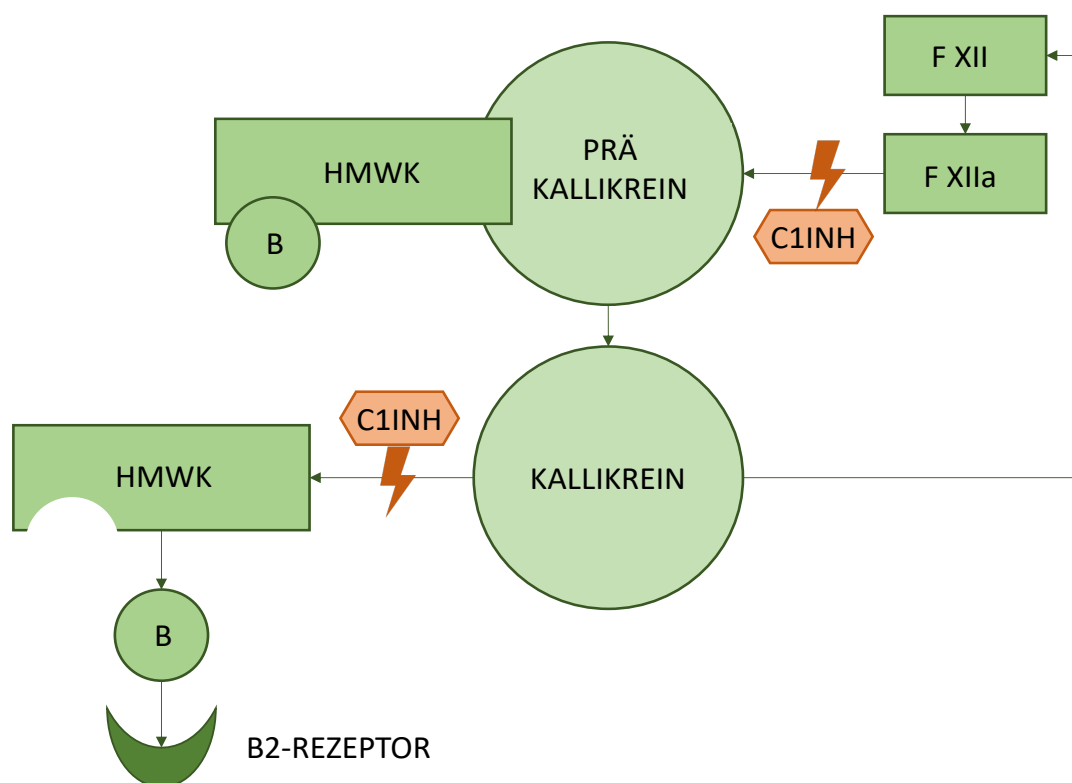


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kallikrein-Kinin-Kaskade (In Anlehnung an Longhurst 2019); B: Bradykinin, HMWK: High molecular weight Kininogen, C1-INH: C1 Esterase Inhibitor, FXII(a): Faktor XII (aktiviert), FXII: Faktor XII, B2-Rezeptor: Bradykinin 2-Rezeptor

### 3.4 Klinik

Am häufigsten von den Schwellungen betroffen sind die Extremitäten, das Gesicht inklusive Gaumen und Zunge, der Gastrointestinaltrakt und die oberen Atemwege (s. Abbildung 2 und 3). Aber auch Schwellungen im Urogenitaltrakt, dem Ösophagus und dem Muskuloskelettsystem werden beschrieben. (Bork et al. 2006)

Eine Arbeit von Anette Bygum und Kollegen zeigte an einer dänischen Kohorte von 82 Patienten, dass 73 (94.8%) Individuen unter den Betroffenen während ihres Krankheitsverlaufs Hautschwellungen, 46 (59.7%) Gesichtsschwellungen und 74 (96.1%) abdominelle Ödeme mit folglich starken Schmerzen im Gastrointestinalbereich erlitten. (Bygum 2009)



*Abbildung 2: Frau mit und ohne HAE-Attacke (aus: Bork et al. 2009)*

Kommt es zu Schwellungen der Subkutis, so bilden sich, anders als beim histamin-vermittelten Angioödem, keine Quaddeln. Die Ödeme sind nicht wegdrückbar und es besteht kein Juckreiz. (Longhurst and Bork 2019) Abdominelle Attacken können durch die intestinale Ödembildung stärkste Schmerzen auslösen, Erbrechen und Diarrhoen verursachen. Sie führen so nicht selten durch die klinische Imitation eines akuten Abdomens zu unnötigen bauchchirurgischen Eingriffen. (Hahn et al. 2018) In einigen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass akute Attacken mit erhöhten Leukozytenzahlen einhergehen können, was die Behandler ebenfalls schneller dazu veranlassen kann, eine explorative Laparoskopie oder gar eine Laparotomie durchzuführen. Bis heute gibt es keinen zuverlässigen Marker, um ein abdominales Angioödem bei Auftreten von Symptomen zu definieren bzw. abzugrenzen. (Rubinstein et al.

2014) In einer Studie von Hahn et al. aus dem Jahre 2014 wurde auch gezeigt, dass HAE-Patienten im Durchschnitt 2,5-mal häufiger abdominalchirurgisch, gynäkologisch oder urologisch operiert wurden. Es wurden doppelt so viele Appendektomien wie in der gesunden Vergleichsgruppe durchgeführt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass HAE-Patienten 2,3-mal häufiger gastroskopiert wurden. Vor allem die Eingriffe im oberen Gastrointestinal- und Respirationstrakt sind zum einen meist nicht zwangsläufig notwendig und können durch die mechanische Reizung wiederum Attacken mit lebensgefährlichen Larynxschwellungen triggern. (Hahn et al. 2018)

Besonders gefährlich sind Kehlkopfattacken, welche durch drohende Asphyxie potenziell lebensbedrohlich verlaufen können. (Bonner et al. 2015) In einer Publikation von Agostoni und Cicardi wurde gezeigt, dass trotz der geringeren Inzidenz der laryngealen Attacken, 10 % der untersuchten Patienten mindestens einmal in ihrem Leben intubiert oder sogar tracheotomiert werden mussten. (Agostoni and Cicardi 1992)



*Abbildung 3: Hautschwellung beim HAE (aus: Kanani, Betschel, and Warrington 2018)*

Ohne medikamentöse Prophylaxe oder Intervention entsteht das Ödem typischerweise langsam über mehrere Stunden, nimmt über 12-36 Stunden an Intensität zu und geht dann



innerhalb von 2-5 Tagen langsam zurück. Teils berichten Patienten von Prodromi, die den Attacken Tage bis Stunden voraus gehen können. Dazu gehören Fatigue, Unwohlsein, Stimmungsschwankungen, Übelkeit, vermehrter Durst, Muskel- und Gelenkschmerzen oder das Auftreten eines Erythema marginatum. Dieses wird oft als Urtikae erkannt und das auftretende Ödem folglich als allergische Reaktion fehldiagnostiziert (s. Abbildung 4). Diese Prodromi treten bei ca. 50% der Patienten auf. (Zeerleder and Levi 2016)



*Abbildung 4: Erythema marginatum bei zwei unterschiedlichen Patienten: Rücken einer Frau (oben) und Brust eines Mannes (unten), (aus: Rasmussen, Valente de Freitas, and Bygum 2016)*

Attacken können sowohl spontan auftreten als auch durch spezifische Auslöser verursacht sein. Zu diesen gehören unter anderem lokale Traumen, Infekte, emotionaler Stress, Menstruation, die Einnahme östrogen-haltiger Medikamente oder die Einnahme von ACE-Hemmern. Neben HNO-ärztlichen Eingriffen oder Manipulationen in der Mundhöhle, wie im Rahmen von Intubationen vor chirurgischen Eingriffen, können jegliche Manipulationen einen Auslöser einer laryngealen Schwellung darstellen und so potenziell tödlich verlaufen. (Bygum 2009; Longhurst and Bork 2019)

Die ersten Symptome des HAE beginnen meist in der zweiten Lebensdekade und persistieren lebenslang. Häufig wird die Diagnose allerdings erst viele Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. Zanichelli et al. ermittelten eine durchschnittliche Verzögerung von 12,9 Jahren in der Diagnosestellung. (Zanichelli et al. 2013) Studien weisen außerdem darauf hin, dass ältere Patienten eine deutlich größere Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnosestellung hatten. In einer Auswertung des Icatibant Outcome Survey von 2016 zeigte sich eine Diagnoseverzögerung von 23,9 Jahren bei den >65-Jährigen, im Gegensatz zu 4,8 Jahren bei den <65-Jährigen. (Bygum et al. 2019)

Diese hohe Differenz ist vor allem der Seltenheit der Erkrankung und der Variabilität der Klinik geschuldet. Die Attackenfrequenz und -intensität variiert je nach Patienten von nahezu täglich bis so gut wie nie. (Agostoni and Cicardi 1992; Bygum et al. 2017) Einen Unterschied gibt es in der Patientengruppe mit normalen C1-INH-Spiegeln. Diese Form tritt deutlich häufiger bei Frauen auf. Hier geschieht es durchaus, dass die Symptome erst im Erwachsenenalter beginnen und stärker mit hormonellen Faktoren, wie beispielsweise der Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder Menstruation assoziiert sind. (Bork et al. 2000)

### **3.5 Diagnostik**

Oft gibt schon die ausführliche Familienanamnese in Kombination mit typischer Klinik einen ersten Hinweis auf eine eventuelle Erkrankung und kann einige Differentialdiagnosen abgrenzen. Auch die relativ hohe Rate an *de novo* Mutationen ist bei bei typischer Symptomatik ohne auffällige Familienanamnese zu beachten. Die Erstmanifestation, der zeitliche Verlauf der Symptome, das Auftreten von Quaddeln oder Juckreiz und das Vorhandensein von Prodromi sowie das Abfragen der Dauermedikation gehören dabei zu den relevantesten anamnestischen Punkten. (Bork et al. 2006)

Um die anhand der oben beschriebenen Symptome gestellte Verdachtsdiagnose zu bestätigen, werden zunächst im Plasma die C1-INH Konzentration und C1-INH Aktivität bestimmt. Durch die ständige Komplementaktivierung kann sich ebenfalls eine Erniedrigung des Komplementfaktors C4 zeigen (Normbereich 0,18 g/l-0,49 g/l), welcher als Bestätigungs- oder Screening-Parameter verwendet wird. Liegt die Plasma C1-INH Konzentration unter 50% des Normwerts (Normbereich: 0,22 g/l-0,38 g/l), kann die Diagnose eines HAE Typ I bestätigt werden. Bei normalen C1-INH Konzentrationen, aber verminderter Enzymaktivität (Normbereich: 70-130%) bestätigt sich ein HAE Typ II. Dabei ist C4 bei beiden Typen des HAE-C1-INH typischerweise vermindert. Ganz im Gegensatz zum HAE-nl-C1-INH, bei dem sich sowohl die Enzymaktivität als auch die Konzentration und das C4 als normwertig erweisen. Hier sollte bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein HAE eine Genanalyse der bislang beschriebenen Gene (FXII, Plasminogen, Angiopoetin und Kininogen) erfolgen. (Bafunno et al. 2018; Bork et al. 2018, 2019; Dewald and Bork 2006)

### **3.6 Therapie**

Aktuell ist keine kausale Therapie für das HAE verfügbar. Oberstes Ziel der Therapiemaßnahmen liegt somit in der Vorbeugung der Attacken und der symptomatischen Therapie. Sofern möglich, besteht die erste Komponente der Krankheitskontrolle in der Erkennung und Elimination der Triggerfaktoren. Dies ist leider nicht bei allen Patienten realisierbar, beispielsweise wenn keine eindeutigen Auslöser identifiziert werden können. Es bestehen, je nach Häufigkeit und Schwere der Attacken sowie individuellem Leidensdruck des Patienten, verschiedene Therapieansätze. Eine medikamentöse Akuttherapie ist für jeden Patienten zu evaluieren und zu empfehlen. Vor allem bei Ödemen im Kopf-Halsbereich oder Attacken, die zu einer Funktionseinschränkung im Alltag führen, ist diese Therapiensäule unabdingbar. Bei unzureichender Krankheits- und Attackenkontrolle sollte zudem eine Langzeitprophylaxe diskutiert werden, die nach einem kontinuierlichen Schema appliziert wird. Viele Medikamente können nach entsprechender Schulung auch in der Häuslichkeit durch die Patienten selbst verabreicht werden. Ebenfalls kann eine Kurzzeitprophylaxe erwogen werden, beispielsweise während Lebensphasen mit erhöhter Stressbelastung. Auch die medikamentöse Prophylaxe vor medizinischen Eingriffen oder vor planbaren attacken-triggernden Situationen, wie beispielsweise zahnmedizinische Eingriffe, ist indiziert. (Henry Li, Riedl, and Kashkin 2019)

Anders als beim erworbenen Angioödem spricht das HAE nicht auf Antihistaminika, Corticosteroide und Adrenalin an. (Longhurst and Bork 2019) Im nachfolgenden Kapitel werden die medikamentösen Optionen für verschiedene Konstellationen und Patientenbedürfnisse dargestellt. Eine Übersicht über die in Deutschland aktuellen Therapieformen ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

<b>AKUTTHERAPIE</b>	Name	Applikation	<b>PROPHYLAXE</b>	Name	Applikation
<b>C1-INH Konzentrate</b>	<i>Berinert®</i>	<i>i.v.</i>	<b>C1-INH Konzentrate</b>	<i>Berinert®</i>	<i>s.c.</i>
	<i>500/1500<sup>1</sup></i>			<i>2000/3000</i>	
	<i>Cinryze®<sup>1</sup></i>	<i>i.v.</i>		<i>Cinryze®<sup>1</sup></i>	<i>i.v.</i>
<b>Icatibant</b>	<i>Firazyr®<sup>1</sup></i>	<i>s.c.</i>	<b>Androgene (off-label)</b>	<i>Danazol®</i>	<i>p.o.</i>
<b>Conestat alfa</b>	<i>Ruconest®<sup>1</sup></i>	<i>i.v.</i>	<b>Tranexamsäure</b>	<i>Cyklokapron®</i>	<i>p.o.</i>
<b>FFP (off-label)</b>	-	<i>i.v.</i>	<b>Lanadelumab</b>	<i>Takhzyro®<sup>1</sup></i>	<i>s.c.</i>

*Tabelle 2: Therapieformen; C1-INH: C1 Esterase Inhibitor, FFP: Fresh Frozen Plasma; i.v.: intravenös, s.c.: subkutan, p.o.: per os, <sup>1</sup> zur i.v. oder s.c. Selbstapplikation zugelassen*

### 3.6.1 Akuttherapie

Das Ziel der Akuttherapie (auch *On-demand*-Therapie genannt) besteht in der Reduktion der Schwere und Dauer der Attacken. Dabei gilt, dass je früher die Therapie begonnen wird, umso eher können die Dauer der Schwellungen und auch die damit verbundenen Schmerzen reduziert werden. (Longhurst and Bork 2019)

Zur Auswahl für die Akuttherapie stehen verschiedene Präparate:

- C1-INH Konzentrate (Handelsnamen: Berinert® und Cinryze®)
- Icatibant (Bradykinin-Rezeptor Antagonist, Handelsname: Firazyr®)
- rekombinantes C1-INH (Conestat alfa, Handelsname: Ruconest®)
- Gefrorenes Frischplasma (FFP) – *off-label*

Berinert® ist dabei mit über 40 Jahren das am längsten auf dem Markt erhältliche Therapeutikum. Alle anderen Präparate stehen seit ca. 10 Jahren zur Verfügung und werden als gut verträglich und sicher eingestuft. (Henry Li et al. 2019) Unterschieden werden muss zwischen Berinert® 500/1500, welches als intravenös (i.v.) zu verabreichendes Präparat für die Akuttherapie zugelassen ist, und Berinert® 2000/3000, einem subkutan (s.c.) zu applizierendem Prophylaxe-Medikament.

Im Kindesalter und während der Schwangerschaft können i.v. C1-INH Präparate ebenfalls zum Einsatz kommen. In der Schwangerschaft ist jedoch lediglich die *off-label*-Anwendung möglich. Icatibant ist ab einem Alter von zwei Jahren und Ruconest® ab zwölf Jahren zugelassen.

Es gibt einzelne Berichte von thrombembolischen Ereignissen unter i.v. C1-INH Therapie, allerdings lagen bei den betroffenen Patienten entsprechende Risikofaktoren wie beispielsweise verweilende Venenkatheter vor. Unter Icatibant kann es zu Lokalreizungen an der Einstichstelle kommen. Da Ruconest® aus der Milch transgener Kaninchen gewonnen wird, können in äußerst seltenen Fällen schwere anaphylaktische Reaktionen auf Kaninchenantigene auftreten. Aus diesem Grund ist Ruconest® bei bekannter oder vermuteter Allergie auf Kaninchen kontraindiziert.

*Fresh Frozen Plasma* sollte ausschließlich verwendet werden, wenn die obigen Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen. Kontrollierte Studien existieren nicht, lediglich Einzelfallberichte. Ecallantide, ein Kallikrein-Inhibitor, ist eine weitere mögliche Therapieoption, jedoch in Deutschland nicht zugelassen. (Craig et al. 2017; Li et al. 2019; Maurer et al. 2018; Prematta et al. 2007)

### **3.6.2 Prophylaktische Therapie**

Die Langzeitprophylaxe ist bei Patienten indiziert, deren Attackenfrequenz und -schwere durch die alleinige Akuttherapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. (Longhurst und Bork 2019). Laut Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ist dies der Fall, wenn Betroffene trotz adäquater *On-demand* Therapie mehr als zwölf schwere Attacken pro Jahr erleben oder mehr als 24 Tage im Jahr unter den HAE-Symptomen leiden. Zur Verfügung stehen:



- C1-INH Konzentrate (Handelsnamen: Berinert® und Cinryze®)
- Lanadelumab (Takhzyro®)
- attenuierte Androgene (Danazol)
- Antifibrinolytika, beispielsweise Tranexamsäure (Cyklokapron®)

Dabei ist Cinryze® sowohl präoperativ als auch zur kontinuierlichen Gabe als Langzeitprophylaxe zugelassen. Intravenös zu verabreichendes Berinert® ist auf die präoperative Prophylaxe beschränkt. Berinert® steht mittlerweile auch als s.c. zu verabreichendes Präparat (Berinert® 2000/3000) für die Langzeitprophylaxe zur Verfügung. Attenuierte Androgene, wie beispielsweise Danazol, haben sich als wirksames Prophylaktikum gezeigt und waren lange Zeit ein wichtiger Bestandteil der vorbeugenden Therapie. In Deutschland, wie in vielen anderen Ländern, sind sie allerdings nicht mehr für diese Zwecke zugelassen. Obwohl sie lediglich im *off-label-use* eingesetzt werden können, finden sich unter den HAE-Patienten noch immer Betroffene, die Danazol seit Jahrzehnten einnehmen. Meist, weil sie darunter eine ausreichende Krankheitskontrolle empfinden und deshalb die Umstellung auf neuere, nebenwirkungsärmere Medikamente nicht wagen. In einer Studie von Aygören-Pürsün und Kollegen aus dem Jahre 2010 waren beispielsweise noch 9,8% der Frankfurter HAE-Patienten auf attenuierte Androgene zur Attackenprophylaxe eingestellt. (Aygören-Pürsün et al. 2010)

Die Wirkung der Androgene geht auf eine Erhöhung der C1-INH Synthese in der Leber zurück. (Pappalardo, Zingale, and Cicardi 2003) In einer Studie von Bork und Bygum zeigte Danazol bei 111 von 118 Patienten Wirkung, wobei 54 Patienten komplett symptomfrei wurden oder maximal eine Attacke pro Jahr erlitten. Bei den anderen Patienten zeigte sich ein deutlich milderer Verlauf. Kritisch zu betrachten sind die zahlreichen Nebenwirkungen bei der Therapie mit attenuierten Androgenen, da in oben genannter Studie bei 93 von 118 Patienten Nebenwirkungen beschrieben wurden, die bei 30 Patienten sogar einen Therapieabbruch erforderlich machten. (Bork, Bygum, and Hardt 2008)

Zu den zahlreichen Nebenwirkungen, welche unter der Einnahme bei nahezu jedem Patienten auftreten, gehören Hypertonie, Leberschäden und -tumoren, Hämaturien, Myopathien, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Hyperlipidämie und Gewichtszunahme. Weibliche Patienten sind zusätzlich von einer Reihe anderer hormonassoziierter Nebenwirkungen betroffen, wie Menstruationsstörungen oder

Amenorrhoe, Libidoverminderung und Virilisierung. Aufgrund der Vielzahl und Häufigkeit von Nebenwirkungen werden unter der Therapie regelmäßige Kontrollen erforderlich, wie z.B. ein abdomineller Ultraschall, Laborkontrollen, Urintests, Blutdruck- und Gewichtskontrollen. Attenuierte Androgene sind für Kinder ohne abgeschlossenes Wachstum, in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. (Bygum 2019)

Tranexamsäure ist ebenfalls lange Zeit als Prophylaxe bekannt. Durch eine Plasminogen-Inhibition vermindert sie den Verbrauch von C1-INH. Es gibt sehr unterschiedliche Ergebnisse über die Effektivität von Tranexamsäure, da bislang nur wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen durchgeführt wurden. (Costantino et al. 2012) Sie kann als Therapieoption für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die teuren C1-INH Konzentrate und die nebenwirkungsreichen attenuierten Androgene nicht eingesetzt werden können. (Bygum 2019)

Das i.v. zu verabreichende C1-INH Konzentrat Cinryze® ist in Europa seit 2011 für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit HAE zur Prophylaxe zugelassen. In einer 146 Patienten einschließenden Studie wurde unter prophylaktischer Gabe von 1000IE zweimal wöchentlich eine Reduktion der Attackenfrequenz um 93,7% erreicht. Somit wird die Cinryze® Applikation alle 3 bis 4 Tage empfohlen. Im Verlauf sollte das Schema an individuelle Bedürfnisse angepasst werden. (Zuraw and Kalfus 2012) Berinert® ist lediglich als s.c. Präparat zur Langzeit-Prophylaxe zugelassen. In Studien zeigte sich Berinert® s.c. den i.v. Infusionen deutlich überlegen. Dabei belief sich die mittlere Reduktionsrate der Attacken auf 84% vs. 51% mit Berinert® i.v. (Bernstein et al. 2019)

Das seit 2019 auch in Deutschland erhältliche Lanadelumab (Takhzyro®), ein monoklonaler Plasma-Kallikrein Antikörper, ist ebenfalls zur Langzeitprophylaxe zugelassen. In einer placebo-kontrollierten Studie von Banerji et al. wurde bei 125 über 26 Wochen getesteten Patienten eine signifikante Reduktion der Attacken festgestellt. Die dabei am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beliefen sich auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle und Schwindel. Dennoch fehlen weitere Daten, vor allem zur Langzeitsicherheit. (Banerji, Riedl, et al. 2018)

Die Kurzzeitprophylaxe ist für Patienten vor invasiven medizinischen Eingriffen, die ein deutlich erhöhtes Risiko von Schwellungen mit sich bringen wie beispielsweise Zahnextraktionen, gut geeignet. Hierbei wird die i.v. Applikation ca. 1-6 Stunden vor entsprechender Prozedur empfohlen. Trotz der Vorbeugung sollten die Eingriffe in einem

entsprechenden Setting erfolgen, um im Falle einer Reaktion die Akuttherapie einzuleiten oder gar zu intubieren. Zusätzlich sollten die Patienten aufgeklärt werden, dass es auch in den nachfolgenden drei Tagen noch zu Attacken kommen kann. (Bygum 2019)

Zur Therapie der selteneren HAE-Formen mit normalem C1-INH ist die Datenlage äußerst spärlich und beläuft sich meist auf Einzelfallberichte. Es gibt Publikationen über ein gutes Ansprechen auf Icatibant und C1-INH-Konzentrate in Akutsituationen, aber auch Reporte über Therapieversager unter C1-INH Konzentraten. Attenuierte Androgene und Tranexamsäure scheinen als Langzeitprophylaxe gute Wirkung zu zeigen. (Bork et al. 2000; Bygum 2019; Longhurst and Bork 2019)

### **3.6.3 Therapeutischer Ausblick**

Studien zu oral zu verabreichenden Plasma-Kallikrein Inhibitoren, beispielsweise BCX7353, befinden sich aktuell in Phase III und können sowohl als *On-demand* als auch als Langzeittherapie Verwendung finden. Ein Wirkungseintritt ist nach ca. einer Stunde zu erwarten und hält ca. 24 Stunden an. Weitere Vorteile dieser Therapieform liegen in der oralen Anwendung sowie lediglich milden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise Dyspepsie und Übelkeit. Bisher gibt es keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen. Eine Kapsel soll zur Prophylaxe einmal täglich eingenommen werden. Dadurch konnte im Vergleich zum Placebo eine 73,8%ige Reduktion der Attackenanzahl erreicht werden. Dies spiegelt sich auch in deutlich verbesserten Angioedema Quality of Life-Werten (AE-QoL) wider. (Hwang et al. 2019) Weitere Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz humaner Faktor XII Antikörper. (Davoine et al. 2020)

Für die Zukunft besonders vielversprechend sind mögliche Gentherapien, bei welcher das SERPING1-Gen in die Zellen des Patienten geschleust werden kann. Diese Behandlungsoption könnte eine mögliche Heilung des HAE bedeuten und hat sich in Mausmodellen bereits erfolgreich gezeigt. Auch eine Reduktion der Faktor XII Expression mittels RNA-Interferenz oder *Antisense*-Oligonukleotiden zur Reduktion der Produktion des Präkallikreins sind Schwerpunkt aktueller Studien. Hier benötigt es in den kommenden Jahren weiterführende Untersuchungen bezüglich der Sicherheit und Effektivität am Menschen. (Bygum 2019; Nicola, Rolla, and Brussino 2019)

### 3.7 Andere Formen des Angioödems

In der Literatur werden Angioödeme unterschiedlich eingeteilt. Meist erfolgt eine Differenzierung in Mastzellmediator-induziert und Bradykinin-vermittelt. (Buttgereit and Maurer 2019) Letztere teilen sich wiederum in angeborene und erworbene Formen.

Zu den angeborenen Formen zählt das in dieser Arbeit ausführlich behandelte Hereditäre Angioödem, sowohl mit defizientem oder defektem C1-INH als auch mit normalem C1-INH.

Bradykinin-vermittelte Angioödeme				Mastzellmediator-induzierte Angioödeme		
C1-INH Defizienz		C1-INH normal				
Angeboren	Erworben	Angeboren	Erworben	IgE vermittelt	Nicht IgE vermittelt	Unklarer Mediator
<i>HAE Typ I und II</i>	<i>AAE-C1-INH</i>	<i>HAE-nl-C1-INH</i>  <i>(HAE-XII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG, HAE-KNG1, U-HAE)</i>	<i>ACEI-AAE</i>	<i>Angioödeme mit Anaphylaxie und Urtikaria</i>	<i>Angioödeme mit Urtikaria</i>	<i>Idiopathische Angioödeme</i>

*Tabelle 3: Formen von Angioödem (nach Buttgereit and Maurer 2019); C1-INH: C1 Esterase Inhibitor, HAE: Hereditäres Angioödem, AAE-C1-INH: erworbenes Angioödem durch C1-Inhibitor-Defizienz, HAE-nl-C1-INH: Hereditäres Angioödem mit normaler C1-INH Funktion, HAE-FXII: HAE mit Mutation im Faktor XII-Gen, HAE-PLG: HAE mit Mutation im Plasminogen-Gen, HAE-ANGPT1: HAE mit Mutation im Angiopoetin-Gen, HAE-KNG1: HAE mit Mutation im Kniogen-Gen, U-HAE: HAE mit unbekannter Mutation, ACEI-AAE: Angioödem durch ACE Inhibitoren, IgE: Immunglobulin E*

Ähnlich dem HAE Typ I und II präsentiert sich das AAE-C1-INH (erworbenes Angioödem mit C1-INH Mangel). Es kann unter anderem durch C1-INH inaktivierende Autoantikörper ausgelöst werden. Die Antikörperproduktion kann hierbei durch lymphoproliferative oder autoimmune Prozesse, wie zum Beispiel Systemischer Lupus erythematodes, ausgelöst werden. In 94% der Fälle tritt die Krankheit nach dem 40. Lebensjahr auf, was eine Abgrenzung zum HAE ermöglichen kann. Auch gastrointestinale Schwellungen kommen weniger häufig vor. Der Hauptansatz der Therapie sollte in der Beseitigung oder Kontrolle der Grunderkrankung liegen. Ist dies nach Risiko-Nutzen-Abwägung nicht möglich, können

Therapieversuche mittels Icatibant oder Tranexamsäure unternommen werden, welche beide in Einzelfallberichten gute Ergebnisse zeigten. (Buttgereit and Maurer 2019; Cicardi et al. 2014b)

Das teils für den Bradykinin-Abbau zuständige *Angiotensin-converting-Enzyme* (ACE) wird durch die Einnahme von ACE-Hemmern in seiner Funktion gemindert, sodass es unter deren Einnahme gehäuft zu Angioödemem (ACEI-AAE, durch ACE-Inhibitoren ausgelöste Angioödeme) kommen kann. Diese betreffen vor allem Frauen und ältere Patienten über 65 Jahre und treten oftmals kurz nach Beginn der ACE-Hemmer Therapie auf. Dennoch besteht die Möglichkeit der Entwicklung eines ACEI-AAE auch noch nach vielen Jahren der Medikamenteneinnahme, sogar nach dem Absetzen. Betroffen von den Angioödemem sind hier ebenfalls häufig die Gesichtspartien inklusive der Zunge. Es wurden ebenfalls Fälle von letalen Larynxschwellungen berichtet. Ein sofortiges Absetzen des Medikaments ist die erste Maßnahme. Jedoch bleibt die Symptomatik bei ca. der Hälfte der Patienten noch lange präsent. (Cicardi et al. 2014b; Wu et al. 2016)

Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme sind Folge einer Mastzelldegranulation mit Freisetzung entsprechender Mediatoren, unter anderem Histamin. Häufig kommt es begleitend zur Quaddelbildung. Diese Gruppe lässt sich vornehmlich in IgE- und nicht-IgE-vermittelt einteilen. Zu ihr gehören die akut spontane, die chronisch spontane, die chronisch induzierbare Urtikaria sowie Angioödeme im Rahmen allergischer Reaktionen. In einigen Fällen lässt sich kein Mediator als Schwellungsursache feststellen. Diese Formen werden somit der Gruppe der idiopathischen Angioödeme zugeteilt. (Buttgereit and Maurer 2019)

### **3.8 Krankheitslast und psychische Komorbiditäten beim Hereditären Angioödem**

Im beruflichen und privaten Kontext klagen viele HAE-Patienten über weitgreifende Einschränkungen. (Caballero et al. 2014)

Zahlreiche Betroffene berichten von krankheitsbedingten Fehltagen auf Arbeit. In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2014 gaben 40% an, während der letzten Attacke arbeitsunfähig gewesen zu sein. Mit 51% berichtete die Hälfte von Behinderungen in der Ausbildung oder beruflichen Karriere. Insgesamt wurde von den Betroffenen die eigene Produktivität als reduziert eingeschätzt, sowohl während als auch zwischen den HAE-Attacken. (Aygören-Pürsün et al. 2014a)

In einer schwedischen Befragung gaben von insgesamt 74 Patienten 81% an, während starker Attacken krankheitsbedingt nicht arbeiten gehen zu können. Bei über der Hälfte ermittelte man eine Behinderung der Karriereentwicklung und eine deutliche Belastung, sowohl während als auch zwischen den Attacken. (Nordenfelt et al. 2014)

Auch eine Studie aus den USA ermittelte unter 457 eingeschlossenen HAE-Patienten bei 58% eine krankheitsbedingte Karriereeinschränkung und 69,1% der Befragten gaben an, dass bestimmte Arbeitsfelder für sie aufgrund der Erkrankung nicht in Frage kämen. 45% gaben durch die Attacken eine Einschränkung in ihrer Freizeit an. (Lumry et al. 2010)

Seit einigen Jahren wird die Forschung vermehrt darauf aufmerksam, dass die Diagnose HAE auch mit einer Reihe von psychischen Komorbiditäten einhergehen kann. Hier sind vor allem Depressionen und depressive Verstimmungen, sowie Angststörungen und Ängstlichkeit vordergründig zu sehen und tauchen immer wieder in der Literatur auf, wie im Folgenden erarbeitet.

Depressive Störungen werden durch die WHO in zwei Hauptformen unterteilt:

- Manifeste Depression oder depressive Episode: charakterisiert durch Symptome wie Traurigkeit, Interessensverlust, Schuldgefühle bzw. erniedrigtes Selbstwertgefühl, Schlaf- oder Appetitstörungen, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten
- Dysthymie: dauerhafte Form einer milden Depression mit oben genannten Symptomen, jedoch in schwächerer Ausprägung, dafür aber länger anhaltend

In jedem Falle leiden die Personen unter gedrückter Stimmung, Antriebsminderung und Interessensminderung. Oft lassen sich begleitend auch Schlafprobleme, Konzentrationsschwäche und ein vermindertes Selbstwertgefühl verzeichnen. (Fried et al. 2016; World Health Organization 2017)

Zum Formenkreis der Angststörungen gehören die generalisierte Angststörung (GA), Panikstörung, Agoraphobie, spezifische Phobien und die soziale Phobie, welche allesamt als Hauptcharakteristikum mit verstärkten Gefühlen der Angst, Anspannung und Besorgnis einhergehen. (Bandelow, Wiltink, and Alpers 2014; World Health Organization 2017)

Fouche et al. befragten in ihrer Studie von 2014 mittels der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und der Hamilton Anxiety Scale (HAS) eine Kohorte von 26 Patienten mit HAE Typ I oder II. Zusätzlich wurden individuell angepasste qualitative Interviews geführt. Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und von Fouche selbst, geschult durch die Psychiaterin Erika F.H. Saunders, interviewt. Man ermittelte einen Depressionsscore, basierend auf dem 17- und 21- und 29-Item-HDRS. (Hamilton 1960) Diese erfassen die melancholische Depression, charakterisiert durch depressive, anhedonische Verstimmungen und vegetative Symptome (beispielsweise Schlaflosigkeit, verminderter Appetit), sowie atypische Depressionen mit umgekehrten depressiven Symptomen (beispielsweise Hypersomnie, gesteigerter Appetit). Hier zeigte sich mit Hilfe des 17 Item HDRS, dass ein Anteil von 39% ihrer befragten Patienten klinisch relevante depressive Symptome präsentierte, da ein Score von 8 oder höher ermittelt wurde. In dieser Subgruppe zeigten 50% milde (8-13 Punkte), 40% moderate (14-18 Punkte) und 10% ( $\geq 19$  Punkte) schwere depressive Symptome. Des Weiteren konnte bei 15% der Patienten mittels der aus 14 Items bestehenden Hamilton Anxiety Scale eine relevante Angstsymptomatik nachgewiesen werden. Dieser zur Bestimmung der Schwere der Angstsymptomatik erstellte Score besteht aus 14 Items, die jeweils Symptomgruppen enthalten. Diese Symptome werden auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet, wobei 4 als „schwer“ gewertet wird. (Hamilton 1959) Außerdem berichten die Patienten in Einzelinterviews unter anderem von emotionalem Distress und Enttäuschungen durch verzögerte oder falsch gestellte Diagnosen. Es wird dabei berichtet, dass die Angstsymptomatik als weniger problematisch empfunden wird, nachdem eine korrekte Diagnose gestellt und eine entsprechende Therapie eingeleitet wurde. Die Patienten berichteten weiterhin, dass Attacken nicht nur ängstliche und depressive Gefühle hervorrufen können, sondern auch umgekehrt, dass HAE-Attacken durch starke Emotionen erst getriggert werden können. Auch dieser Mechanismus trägt zum Entstehen der psychischen Symptome bei. (Fouche, Saunders, and Craig 2014)

Caballero et al. zeigten mit ihrer Auswertung der europäischen Burden of Illness Study von 2014 ähnliche Sachverhalte auf. Ein Fragebogenkatalog wurde entwickelt, der spezifisch auf persönliche Ressourcennutzung im Gesundheitswesen, direkte und indirekte medizinische Kosten, Einfluss auf Arbeit bzw. Schule, Zufriedenheit mit der Behandlung sowie die emotionale Funktionalität eingeht. Gemessen wurde mittels Hospital Anxiety and Depression

Scale (HADS). Weiterhin wurden individuelle Interviews geführt, um qualitative Patientendaten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben. (Bygum et al. 2012) Im Rahmen der Interviews gaben die Patienten vermehrt an, dass ihr Level der Ängstlichkeit höher ist, wenn der mit den Attacken verbundene Schmerz stärker ausgeprägt ist. Auch in ihrer Auswertung der HADS konnten bei 38% der Patienten eine Angstsymptomatik und bei 14% eine depressive Symptomatik nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich Attackenfrequenz, -dauer und -schwere als einflussreiche Parameter auf die Ängstlichkeit. Die HAE bezogene Angst verschlechtert sich dabei, wenn sich die letzte Attacke verschlimmert sowie wenn sich die Dauer der Schwellungen verlängert. (Caballero et al. 2014)

Lumry und Kollegen konnten ebenfalls zeigen, dass oben genannte Komorbiditäten eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen und dass HAE-Patienten eher depressive Symptome aufzeigen als die gesunde Vergleichsbevölkerung. Die Erhebung erfolgte unter anderem mittels Hamilton Depression Inventory-Short Form (HDI-SF), einer vom Patienten selbstständig ausfüllbaren Version des oben erwähnten HDRS. (Reynolds and Kobak 1995)

So stellten sie fest, dass 42% der HAE-Patienten Symptome einer mindestens milden Depression zeigten und dass 19,5% ihrer befragten Patienten psychotrope oder antidepressive Medikamente einnahmen. Dies entspricht laut den Forschern fast dem Doppelten des nationalen Durchschnitts der in den USA durchgeführten Studie. (Lumry et al. 2010)

In einer Untersuchung von Arce-Ayala aus dem Jahre 2019 an Patienten aus Puerto Rico bestätigte sich diese Tendenz erneut. Hier wurde ein eigens modifizierter Fragebogen zur Krankheitskontrolle, sowie der *36-Item Short Form* (SF-36) erhoben. Es zeigte sich, dass unter den HAE-Patienten sowohl für die körperliche als auch für die mentale Komponente die Werte des SF-36 signifikant unter denen der zum Vergleich herangezogenen US Normalbevölkerung lagen. Unter den weiblichen Patienten ermittelte man für 61% einen signifikant niedrigeren Punktwert in der Domäne „psychische Gesundheit“. Für 67% ergab sich eine signifikant niedrigere Zahl im Bereich „Körperliche Gesundheit“. Bei 54% der HAE-Population konnte ein erhöhtes Risiko für eine Depression festgestellt werden. Zum Vergleich wurde die US-Normalbevölkerung, in welcher lediglich 18% ein erhöhtes Risiko für Depressionen zeigte, herangezogen. Vor allem bei den weiblichen Patienten war die Rate für das Depressionsrisiko



mit 61%, verglichen mit 19% in der Normalbevölkerung, deutlich höher. (Arce-Ayala et al. 2019)

In einer Studie von 2019 unter HAE-Patienten der Türkei zeigten sich die SF-36 Werte in allen Bereichen außer körperliche Funktion, Vitalität und mentale Gesundheit deutlich niedriger als im Vergleich mit der türkischen Normalbevölkerung. Am häufigsten benannt wurden Ängste vor plötzlichem Atemwegsverschluss, der Weitergabe der Krankheit an die Kinder und dem Tod. Lediglich 21,2% konnten keine konkreten Ängste in Bezug auf das HAE benennen. Es wurde auch gezeigt, dass 22 von 33 befragten Patienten (66,7%) negative Gedanken in Bezug auf die Kinderplanung haben, vor allem aus Angst die Krankheit an nachfolgende Generationen weiter zu geben. (Kuman Tunçel et al. 2019)

Fouche et al. diskutieren in ihrer Arbeit ebenfalls die möglichen Ursachen der oben aufgezählten Konstellationen. Nicht nur die generelle Last einer chronischen Krankheit wird hier als Ursache für die Symptome angeführt. Auch ein möglicher Einfluss auf inflammatorische Prozesse, der durch den C1-INH-Mangel hervorgerufen wird, könnte eine Rolle in der Entstehung von psychischen Komorbiditäten spielen. Tierexperimentelle Studien aus der Neuroimmunologie suggerieren einen Einfluss der Kininrezeptoren auf depressive Verhaltensänderungen von Mäusen. Maßgeblich für die typische HAE-Klinik verantwortlich gemacht werden die B2 Rezeptoren, welche auf zahlreichen Zelloberflächen, inkl. dem Gefäßendothel, exprimiert werden. Proinflammatorische Zytokine wie beispielsweise IL-1 $\beta$  können jedoch vor allem B1-Kininrezeptoren hochregulieren, welche sonst nicht ubiquitär im Gewebe vorkommen. Die Vermehrung der B1-Kininrezeptoren wird somit vorrangig unter pathologischen Bedingungen wie chronischen Schmerz- und Entzündungsprozessen beobachtet. Ein Abbauprodukt des Bradykinins, des-Arg9-bradykinin, ist weiterhin ein starker B1-Rezeptor Agonist. Um die Rolle der Kininrezeptoren zu überprüfen, wurden depressiven Tieren intraperitoneal B1-Rezeptorantagonisten zugeführt, welche zu einer signifikanten Inhibition des depressionstypischen Verhaltens der Mäuse führten und somit die Hypothese nahelegen, dass B1-Kininrezeptoren eine relevante Rolle in depressivem Verhalten spielen. Es kann diskutiert werden, ob die chronisch-rezidivierenden Attacken des HAE durch die psychosozialen Belastungen, Ängste und Schmerzzustände ebenfalls eine Hochregulierung der B1-Rezeptoren induzieren und somit einen neuroimmunologischen Einfluss auf

depressive Verhaltensmuster nehmen können. (Dantzer et al. 2008; Fouche et al. 2014; Viana et al. 2010)

In einer Studie von Longhurst und Bygum aus dem Jahre 2016 berichteten die Patienten von einem sich verstärkenden Kreislauf, da Stress, Ängstlichkeit und schlechte Laune Attacken triggern konnten. Emotionale Dysbalancen und Angioödem Attacken können sich so jeweils gegenseitig auslösen und verstärken. Auch hier vertritt man die Annahme, dass eine schlechte Kontrolle der inflammatorischen Aktivität des HAE, vor allem durch erhöhte IL-1 $\beta$ -Spiegel, einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung oder Verstärkung von Depressionen darstellt. (Longhurst and Bygum 2016)

Als weiterer beeinflussender Faktor wurde die Möglichkeit der Selbstapplikation der Medikamente gesehen. Wang et al. untersuchten dies genauer in ihrer Studie aus dem Jahre 2015 mittels eines eigens entwickelten Fragebogens zur Selbstapplikation der Medikamente an 59 Patienten aus den USA. Sie zeigten, dass 78% der selbst-applizierenden Patienten der Meinung waren, dass durch die eigene Versorgung mit Medikamenten ihre depressiven Stimmungen und Ängstlichkeit gemindert werden können oder dies war bereits geschehen. Die meisten selbst behandelnden Patienten berichteten außerdem, dass sie eher selten depressiv oder ängstlich seien, trotz teils häufigerer Attacken. Im Gegensatz dazu waren nur 22% der nicht selbst applizierenden Patienten davon überzeugt, ihre depressiven und ängstlichen Einschränkungen könnten durch eigene Applikation verringert werden. (Wang, Fouche, and Craig 2015) Auch eine Reduktion der Besuche in Notfallzentren und eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität konnte durch Selbstapplikation nachgewiesen werden. (Zanichelli, Azin, et al. 2018)

Einige Studien legten besonderes Augenmerk auf die Einschränkungen, die bereits im Kindesalter deutlich werden. In einer italienischen Studie von Savarese et al. an 28 durchschnittlich elfjährigen Kindern konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der unter HAE leidenden Kinder durch die chronische Krankheit psychisch beeinträchtigt ist. So zeigten die Kinder eine deutlich verminderte Fähigkeit Gefühle zu spiegeln, sowie ein generell höheres Level an empfundenem Stress, gemessen mittels *Alexithymia Questionnaire for Children scale* und *Coddington Life Event Scale for Children*. Es wurde folglich geschlossen, dass die Kinder

sowohl in der Prozessierung und Regulierung von Emotionen als auch durch Stress im Allgemeinen stärker eingeschränkt sind. (Savarese et al. 2018)

Eine ähnliche Studie aus dem Jahre 2016 stellt dieselbe Problematik dar: 83% der befragten Kinder berichten von einer überdurchschnittlich hohen Anzahl an anstrengenden und stressigen Ereignissen und 91% zeigen Defizite im Erkennen und Benennen von Emotionen. (Freda et al. 2016) Kessel et al. führten 2017 eine Studie an 33 israelischen und ungarischen pädiatrischen Patienten durch und konnten ein deutlich erhöhtes Angstlevel im Vergleich zu der 52 Kinder umfassenden Kontrollgruppe nachweisen. Auch innerhalb der Patientengruppen unterschied sich das Angstlevel: Kinder mit häufigeren Attacken zeigen auch ein entsprechend höheres Angstniveau als Kinder mit besserer Krankheitskontrolle und selteneren Attacken. Auch Kinder mit mehr betroffenen Lokalisationen der Schwellungen zeigen eine höhere Ängstlichkeit. (Kessel et al. 2017)

Fouche et al., 2014			
Land	USA	N	26
Instrument	HDRS, HAS		
Ergebnis	15% Angstsymptomatik, 39% Depressive Symptome		
Caballero et al., 2014			
Land	Spanien, Deutschland, Dänemark	N	186
Instrument	HADS		
Ergebnis	38% Angstsymptomatik, 14% Depressive Symptome		
Lumry et al., 2010			
Land	USA	N	457
Instrument	SF-12, HDI-SF, WPAI-GH		
Ergebnis	42% Depressive Symptome, 19,5% Einnahme psychotroper/antidepressiver Medikation		
Arce-Ayala et al., 2019			
Land	Puerto Rico	N	32
Instrument	SF-36, HAEA patient summit questionnaire		
Ergebnis	54% zeigen erhöhtes Risiko für Depression		

Tuncel et al., 2019			
Land	Türkei	N	33
Instrument	SF-36		
Ergebnis	78,8% Ängste in Bezug auf HAE, Signifikant niedrigere SF-36 Werte der HAE Population als Normalbevölkerung		
Wang et al., 2015			
Land	USA	N	59
Instrument	Keine standardisierten Messinstrumente		
Ergebnis	Bei 78% Minderung der ängstlichen/depressiven Symptome durch Selbstapplikation der Medikamente		
Savarese et al., 2018			
Land	Italien	N	28 (Kinder)
Instrument	AQC, CLES		
Ergebnis	72% kritische Alexithymie 64% kritisch empfundenes Stresslevel		
Freda et al., 2016			
Land	Italien	N	12 (Kinder)
Instrument	CLES, AQC, LEAS-C		
Ergebnis	83% berichten über überdurchschnittliche Anzahl stressiger Erlebnisse bei 91% Defizite im Erkennen und Benennen von Emotionen		
Kessel et al., 2017			
Land	Israel, Ungarn	N	33 (Kinder)
Instrument	STAIC, Peds- QL		
Ergebnis	Signifikant erhöhtes Angstlevel im Vergleich zur Kontrollgruppe, Häufigere Attacken → höheres Angstniveau		
Tachdjian et al., 2020			
Land	USA	N	1429
Instrument	Keine standardisierten Messinstrumente		
Ergebnis	35,8% Depression oder Angst als kodierte Nebendiagnose 55,1% nehmen Medikamente zur Behandlung einer Depression oder Angststörung		

Aygören-Pürsün et al., 2014			
Land	Spanien, Deutschland, Dänemark	N	164
Instrument	Keine standardisierten Messinstrumente		
Ergebnis	40% während der letzten Attacke arbeitsunfähig, 51% Behinderungen in der Ausbildung oder der beruflichen Karriere		
Nordenfelt et al. 2014			
Land	Schweden	N	74
Instrument	EQ5D-5L		
Ergebnis	45% während der letzten Attacke arbeitsunfähig , 81% während starker Attacken krankheitsbedingt nicht arbeitsfähig, generell Behinderung der Karriereentwicklung		

*Tabelle 4: Zusammenfassung der Literatur zu psychischen Komorbiditäten und beruflichen Einschränkungen bei HAE Patienten; N: Anzahl der Patienten, ADI-3: Anxiety Sensitivity Index-3, AQC: Alexithymia Questionnaire for Children, ASA: Adult Separation Anxiety Questionnaire, CLES: Coddington Life Events Scale, EQ5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels, HAEA: Hereditary Angioedema Association, HAS: Hamilton Anxiety Scale, HDAS: Hospital Anxiety and depression Scale, HDI-SF: Hamilton Depression Inventory-Short Form, HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, LEAS-C: Level of Emotional Awareness Scale for Children, MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventor, SF-12: 12-Item Short Form, SF-36: Short Form-36, STAIC: State- Trait Anxiety Inventory for Children, WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment–General Health questionnaire*

#### **4 AUFGABENSTELLUNG**

Patientenberichte und bisherige Forschungsergebnisse zeigen immer wieder die äußerst relevante Thematik der begleitenden Krankheitslast beim HAE auf. Durch bessere Kenntnisse des Krankheitsbildes und effektivere Therapien könnte diesen zusätzlich begleitenden Lasten in Zukunft besser vorgebeugt werden.

Ziel dieser Studie bestand darin, einen Überblick über das Leben der Patienten mit HAE, die Krankheitskontrolle und Krankheitslast sowie die möglichen psychischen Beeinträchtigungen unseres Leipziger Patientenkollektives zu gewinnen:

Wie wird die Gesamtbelastung durch das HAE eingeschätzt?

Welche Therapien werden angewandt und haben diese Einfluss auf den psychischen Zustand der Befragten?

Inwiefern hat die Erkrankung Einfluss auf das Privatleben und die berufliche Karriere?

Zeigen sich Einschränkungen im Rahmen der krankheitsbezogenen Lebensqualität?

Wie viele Patienten zeigen auffällige Ergebnisse in Bezug auf die Krankheitskontrolle?

Finden sich Hinweise auf psychische Komorbiditäten? Stehen diese in Bezug zur Krankheitskontrolle oder anderen Faktoren?

## **5 MATERIALIEN UND METHODEN**

### **5.1 Studientyp**

Diese Arbeit stützt sich auf Resultate einer im Jahre 2019 bis 2020 durchgeführten Querschnittsstudie einer Patientenkohorte mit dem Krankheitsbild eines HAE. Untersucht wurden die krankheitsbezogenen Alltagsbelastungen und Einschränkungen der Lebensqualität in einem eigens für die Studie konzipierten, klinikinternen Fragebogen sowie die Krankheitskontrolle, Krankheitslast und psychischen Komorbiditäten mittels standardisierter Fragebögen. Die bisher durch andere Arbeitsgruppen erhobenen Daten zur Krankheitslast und psychischen Begleiterkrankungen beim Hereditärem Angioödem wurden nach ausführlicher Literaturrecherche in PubMed zusammenfassend dargestellt.

### **5.2 Fragebögen**

Die Idee zur Erstellung eines klinikinternen Fragebogens, zusätzlich zur Datenermittlung durch standardisierte Messinstrumente, bezüglich der Krankheitslast des HAE entwickelte sich aus Patientenberichten und den bereits auf der Thematik basierenden Studien. Die klinikeigene Datenerhebung wurde durch fünf weitere standardisierte und validierte klinische Fragebögen ergänzt, die im Folgenden kurz erläutert werden und im Anhang (Kapitel 10) vollständig abgebildet sind.

#### **5.2.1 Klinikinterner Fragebogen**

Zunächst wurde ein klinikinterner Fragebogen erstellt, welcher in 4 Teilbereiche gegliedert ist. Teilbereich I beschäftigt sich mit allgemeinen demografischen Daten und dem familiären Rahmen der Patienten. Teilbereich II geht genauer auf die aktuelle sowie vergangene Krankheitsaktivität und die erlittenen Symptome ein. Hier werden Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand, zur Belastung durch das HAE, zur Anfallsdauer und -charakteristik sowie zu den auslösenden beziehungsweise verschlimmernden Faktoren und den Angehörigen mit HAE gestellt. Im Teilbereich III werden krankheitsbezogene Belastungen im beruflichen sowie privaten Kontext erfragt. In IIIA wird näher auf die Einschränkungen im Freizeitbereich eingegangen, Teil IIIB beschäftigt sich mit den berufsbezogenen Einschränkungen, während Teil IIIC das Privatleben inklusive Sexualleben, Partnersuche und Familiengründung abfragt. Im letzten Teilbereich (IV) werden die Patienten bezüglich der bisherigen Therapie befragt.

	Ermittlung von	Min/Max	Cut-off	Items
<b>Klinikinterner Fragbogen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- demografische Daten</li> <li>- Krankheitsaktivität, Symptome, Therapie</li> <li>- krankheitsbezogene berufliche und private Belastungen bei Patienten mit HAE</li> </ul>	-	-	-
<b>ACS</b>	- Krankheitskontrolle bei Patienten mit AE	0/16	12 <sup>1</sup>	4
<b>AE-QoL</b>	- Krankheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AE	0/100	- <sup>2</sup>	17
<b>GAD-7</b>	- Schwere der Angstsymptomatik/Ängstlichkeit	0/21	5;10 <sup>3</sup>	7
<b>LSN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- empfundene emotionale und instrumentelle Unterstützung</li> <li>- Größe des sozialen Netzwerkes</li> </ul>	0/30	12 <sup>4</sup>	6
<b>HADS</b>	- Screening auf depressive Symptome und Angstsymptome	0/42	13 <sup>5</sup>	14

Tabelle 5: Überblick über die Fragebögen; Min/Max: möglicher minimaler und maximaler Score, HAE: Hereditäres Angioödem, AE: Angioödem, ACS: Angioedema Control Score, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale, LSN: Lubben Social Network Scale

<sup>1</sup> ACS  $\geq 12$  = gute Krankheitskontrolle,  $< 12$  = schlechte Krankheitskontrolle

<sup>2</sup>kein Cut-off

<sup>3</sup> GAD-7 (Angstsymptomatik):  $< 5$  = minimal,  $\geq 5$  = mild,  $\geq 10$  = mittelmäßig,  $\geq 15$  = schwer

<sup>4</sup> LSN  $\leq 12$  = Indikator für mögliche soziale Isolation

<sup>5</sup> HADS  $< 13$  = unauffällig,  $\geq 13$  = auffällig

### 5.2.2 Angioedema Control Score (ACS)

Die Fragen des Angioedema Control Score (ACS) entsprechen dem *Urticaria Control Score* (UCS), wurden jedoch modifiziert indem das verwendete Wort „Urticaria“ gegen „Angioödem“ ersetzt wurde. Dieser für Patienten mit Urtikaria entwickelte Bogen wurde somit für unsere Studienzwecke modifiziert und ist in dieser Form nicht klinisch validiert. Trotzdem erweist er sich als gutes Mittel zur Einschätzung der Krankheitskontrolle.



Ein dem UCS sehr ähnlicher, validierter Fragebogen für Patienten mit rezidivierenden Angioödem, der Angioedema Control Test (AECT), wurde Mitte 2020 veröffentlicht und stand uns zum Befragungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung. (Weller et al. 2020)

Der aus 4 Fragen bestehende Kurzfragebogen dient der schnellen klinischen Erfassung von Patienten mit guter versus schlechter Krankheitskontrolle. Die 4 Fragen beziehen sich auf die physische Belastung durch erlebte Symptome, die subjektive Lebensqualität durch die Erkrankung, die Krankheitskontrolle durch angewandte Therapien und generelle Krankheitskontrolle, jeweils über die vergangenen 4 Wochen betrachtet. Die jeweiligen Positionen werden von 0 (geringe Kontrolle/starke Belastung) und 4 (gute Kontrolle/keine Belastung) gewertet und summiert, hierbei entspricht die maximal zu erreichende Punktzahl einem Wert von 16, analog dem UCS. Die Anwendung im Bereich der Urtikaria bezeichnet einen Wert von  $\geq 12$  als gute Krankheitskontrolle und Werte  $< 12$  als schlechte Krankheitskontrolle. (Weller et al. 2014)

### **5.2.3 Angioedema Quality of Life Score (AE-QoL)**

Der Angioedema Quality of Life Score (AE-QoL) dient der Objektivierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Angioödem. Dieser 2012 entwickelte Fragenkatalog stellt das erste spezifisch auf die Betroffenen angepasste und validierte Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität dar. Geeignet ist er für Erwachsene ab 18 Jahren, die an allen Formen von wiederkehrenden Angioödem leiden. Es werden vier Dimensionen der Alltagsaktivitäten (Funktionsfähigkeit, Erschöpfung/Gemütslage, Ängste/Schamgefühl, Ernährung) in 17 Fragen mit jeweils einer fünfstufigen Antwortskala (nie – sehr oft, 0-5 Punkte) abgefragt und ein Gesamtscore berechnet. Der abgefragte Zeitraum wird auf die letzten vier Wochen beschränkt, um einen *Recall Bias* weitestgehend zu minimieren. Nach Auswertung kann eine Einschätzung über die Gesamteinschränkung (in Prozent) in Bezug auf das AE vorgenommen werden. (Weller et al. 2012)

### **5.2.4 Generalized Anxiety Disorder Scale – 7 (GAD-7)**

Die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) dient der Einschätzung der Schwere der Ängstlichkeit und auch der Verlaufsmessung der Krankheitsaktivität bei generalisierter Angststörung (GA). Vorteil ist mit lediglich sieben Items die Kürze sowie die Durchführbarkeit durch den Patienten selbst. Sie hat hohe diagnostische Aussagekraft und kann zur Diagnostik,

Screening und Messung des Schweregrades sowie zur Verlaufsmessung verwendet werden. In sieben Fragen werden die wichtigsten Diagnosekriterien der GA im Zeitraum der letzten zwei Wochen auf einer vierstufigen Antwortskala abgefragt. Es wird ein Summenwert über alle Fragen gebildet, der anzeigen kann, ob eine GA möglich ( $>10$ ) oder wahrscheinlich ( $>15$ ) ist. Generell ist die Ängstlichkeit umso schwerer ausgeprägt, je höher der Summenwert ist. Ab einem Punktwert von 5 geht man von einer mindestens mild ausgeprägten Angstsymptomatik aus. Der maximal zu errechnende Wert ist 21. Durch den GAD-7 lassen sich Wahrscheinlichkeiten für Angststörungen darstellen, welche durch weitere Untersuchungen bestätigt werden sollten. (Spitzer et al. 2006)

### **5.2.5 Lubben Social Network Scale (LSN)**

Die Lubben Social Network Scale ist ein Verfahren zur Erfassung qualitativer und quantitativer Aspekte des sozialen Netzwerks, vornehmlich älterer Patienten. Der originale Fragebogen beinhaltet 20 Items, eine abgekürzte Variante mit 6 Items wurde durch Lubben und Gironda entwickelt. Dort werden auf einer 5-Punkte Skala sechs relevante Items abgefragt, die sich auf die Anzahl der Menschen im sozialen Umfeld sowie der Häufigkeit sozialer Kontakte zu Familienmitgliedern, Freunden sowie Nachbarn bezieht. Es werden zwei Subskalen unterschieden – „Familie“ und „Freunde“. Mittels LSN lassen sich Rückschlüsse ziehen über die empfundene emotionale und instrumentelle Unterstützung sowie die tatsächliche Größe des sozialen Netzwerkes. Es ergibt sich ein *Cut-off* Wert von 12 Punkten im Gesamtscore bzw. je 6 Punkten in den Subskalen „Familie“ und „Freunde“ bei einem maximal zu erreichenden Gesamtscore von 30 bzw. je 15 in den beiden Subskalen.

Niedrige Werte können mit erhöhter Mortalität, einer erhöhten Hospitalisierungsrate und psychischen Erkrankungen einhergehen. (Lubben 1988; Lubben et al. 2006)

### **5.2.6 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

Mit Hilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) können Patienten auf depressive Symptome und Angstsymptome gescreent werden. Die Skala besteht aus 14 Fragen mit vierstufigen Antwortmöglichkeiten. Dabei beziehen sich jeweils sieben der Fragen auf Angst und sieben auf Depression. Die Addition der einzelnen Punktwerte von 0-3 bildet jeweils eine Angst- und Depressionsskala. In Summe sind in den Subskalen Werte von 0-7 als unauffällig zu werten, 8-10 als grenzwertig und  $>10$  als auffällig. Ein *Cut-Off* Wert von jeweils  $\geq 8$  Punkten

in den Subskalen HADS-A (Angst) und HADS-D (Depression) zeigt in den meisten Studien das beste Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis. Pro Subskala betrachtet sind Werte von 0-7 somit als unauffällig zu werten. Bezüglich eines *Cut-offs* für die Gesamtskala gibt es in der Literatur verschiedene Angaben mit großer Streuung. Diese Arbeit sieht Werte  $\geq 13$  als auffälliges Ergebnis an. (Hinz and Brähler 2011; Hinz and Schwarz 2001; Zigmond and Snath 1983)

### **5.3 Patientenkollektiv**

Die Daten wurden im Zeitraum von Mai 2019 bis Januar 2020 erhoben. Das Patientenkollektiv wurde vornehmlich über die Allergologie-Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig akquiriert. Des Weiteren rekrutierten wir auf diesem Wege auch einige Patienten, die Angehörige von Probanden sind. Somit konnte die Zielzahl von 32 Patienten erreicht werden. Die Einschlusskriterien für die Teilnahme waren ein Mindestalter von 18 Jahren, die ärztlich gestellte Diagnose eines HAE, sowie das Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses nach erfolgter Aufklärung. Mittels dem Computerprogramm Microsoft Excel wurden die erhobenen Daten pseudonymisiert tabellarisch erfasst.

### **5.4 Rechtliche und ethische Vorgaben**

Nach Begutachtung und Zulassung der Studie durch die Ethikkommission der Universität Leipzig (Votum Nr.: 115/19-ek; Vorsitzende: Professorin Dr. Dr. O. Riha) im März 2019 erfolgte die ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über die Studie. Weitere Informationen und Hintergrund zur Fragebogenevaluation, der Pseudonymisierung der Patienten und damit dem Datenschutz sowie der Rechte der Probanden wurden erörtert. Die Pseudonymisierung erfolgte über die Vergabe von Nummern. Alle eingeschlossenen Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Auswertung und pseudonymisierten Veröffentlichung der erhobenen Daten. Alle Befragten sind über 18 Jahre alt.

### **5.5 Statistik**

Die Datenauswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics, Version 24.0. Entsprechende Variablen des klinikinternen Fragebogens sowie der standardisierten Bögen wurden zunächst deskriptiv statistisch ausgewertet und wesentliche Kenngrößen (arithmetisches Mittel, Median und Standardabweichung) erhoben.

Anschließend erfolgte für alle metrisch skalierten Parameter der Test auf Normalverteilung. Die Bestimmung nahmen wir mittels Shapiro-Wilk Tests vor. Hier zeigte sich eine Normalverteilung lediglich für die Parameter Alter, Größe, durchschnittliche Anfallsdauer, die Summe des AE-QoL, die AE-QoL Gesamteinschränkung, sowie für den LSN und den HADS in der Dimension Angst. Alle anderen metrisch skalierten Werte wiesen keine Normalverteilung auf.

Um die Mittelwerte verschiedener Gruppen zu vergleichen wurde für normalverteilte Variablen der t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte Parameter erfolgte der Test nach Mann-Whitney-U. Dabei wurde ein p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Pearson und Spearman-Korrelationskoeffizient. Dabei wurde Pearson für Variablen mit Normalverteilung verwendet und Spearman für nicht normalverteilte. Zur grafischen Darstellung der Daten wurde Microsoft Excel (Version 16.41) verwendet.

## 6 ERGEBNISSE

### 6.1 Demographische Daten

Im Zeitraum der Datenerhebung konnten 32 Patienten, hiervon 26 Frauen (81,2%) und 6 Männer (18,8%) mit der Diagnose HAE eingeschlossen werden (s. Tabelle 6). Im Durchschnitt gaben die Befragten an, 1,6 eigene Kinder (Median 2 Kinder, Maximum 3 Kinder) zu haben, 2 gaben an, kinderlos zu sein.

Unter den Probanden gaben 6 (19,4%) an, alleinstehend zu sein, 4 (12,9%) sind in einer Partnerschaft lebend, 18 (58,1%) verlobt oder verheiratet, 1 (3,2%) geschieden und 2 (6,5%) verwitwet.

	Männlich N=6 (18,8%)		Weiblich N=26 (81,2%)		Gesamt N=32 (100%)	
	Mittel	Median (SD)	Mittel	Median (SD)	Mittel	Median (SD)
<b>Alter</b>	52,67	54,50 (±15,21)	52,65	52,50 (±16,90)	52,47	52,50 (±16,37)
<b>Größe</b>	178,00	177,50 (±6,00)	166,19	166,00 (±5,25)	168,41	168,00 (±7,07)
<b>Gewicht</b>	85,67	83,50 (±16,93)	66,35	65,00 (±10,73)	69,97	67,00 (±14,06)
<b>BMI</b>	27,17	25,50 (±5,78)	23,88	25,00 (±3,67)	24,50	25,00 (±4,24)

*Tabelle 6: Alter, Größe, Gewicht und BMI der Kohorte, Geschlechterverteilung der Patienten; BMI: Body Mass Index, N: Anzahl der Patienten, Prozente in Klammern, SD: Standardabweichung, Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg*

### 6.2 Anamnese der Patienten

Von den 32 Befragten, gaben 26 (81,2%) an, an einem HAE Typ 1 zu leiden. Bei 3 Patienten (9,4%) wurde HAE Typ 2 und bei 3 Patienten (9,4%) andere HAE Formen diagnostiziert (s. Abbildung 5).

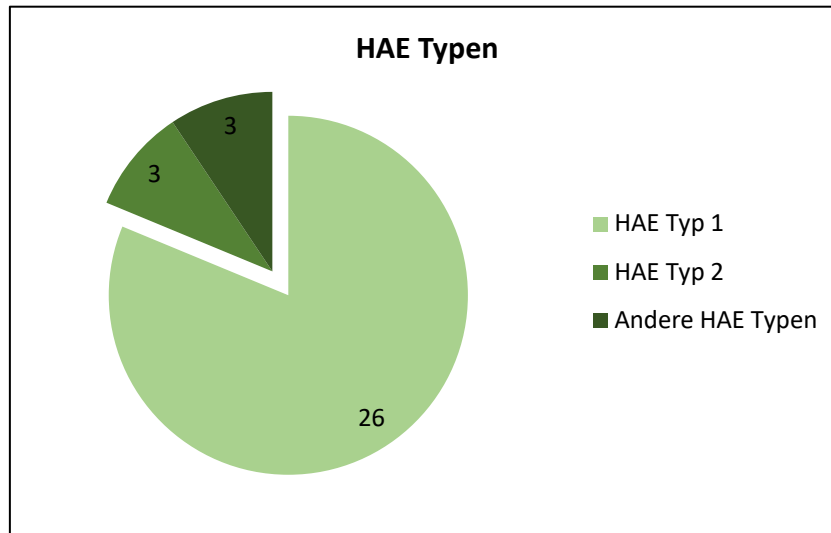


Abbildung 5: Verteilung der HAE-Formen mit absoluten Patientenzahlen; HAE: Hereditäres Angioödem

Das Alter bei Erstdiagnose und bei erstmaligen Symptomen sowie die durchschnittliche Verzögerung vom Auftritt der Erstsymptome bis zur Diagnosestellung finden sich in Tabelle 7. Bei insgesamt 12 von 32 Befragten (42,9%) erstreckte sich der Zeitraum bis zur Diagnosestellung über mehr als 10 Jahre. Unter Betrachtung des Alters der Patienten konnten wir feststellen, dass es eine positive Korrelation ( $r=0,532$ ) zwischen dem Alter der Patienten und der Dauer bis zur Diagnosestellung gab. Dazu wurde die Kohorte in Patienten über und unter 50 Jahren Lebensalter zum Zeitpunkt der Befragung geteilt. Jüngere Patienten bekamen ihre Diagnose signifikant früher ( $p=0,004$ ) als ältere Patienten.

	Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	Alter bei erstmaligen Symptomen (in Jahren)	Dauer bis Diagnosestellung (in Jahren)
<b>Mittel</b>	30,57	15,06	14,32
<b>Median</b>	27,50	13,00	9,00
<b>SD</b>	17,01	7,62	15,57
<b>Min</b>	6,00	4,00	0,00
<b>Max</b>	66,00	31,00	52,00

Tabelle 7: Alter bei Diagnosestellung, bei erstmaligen Symptomen und Dauer bis zur endgültigen Diagnosestellung, in Jahren; SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

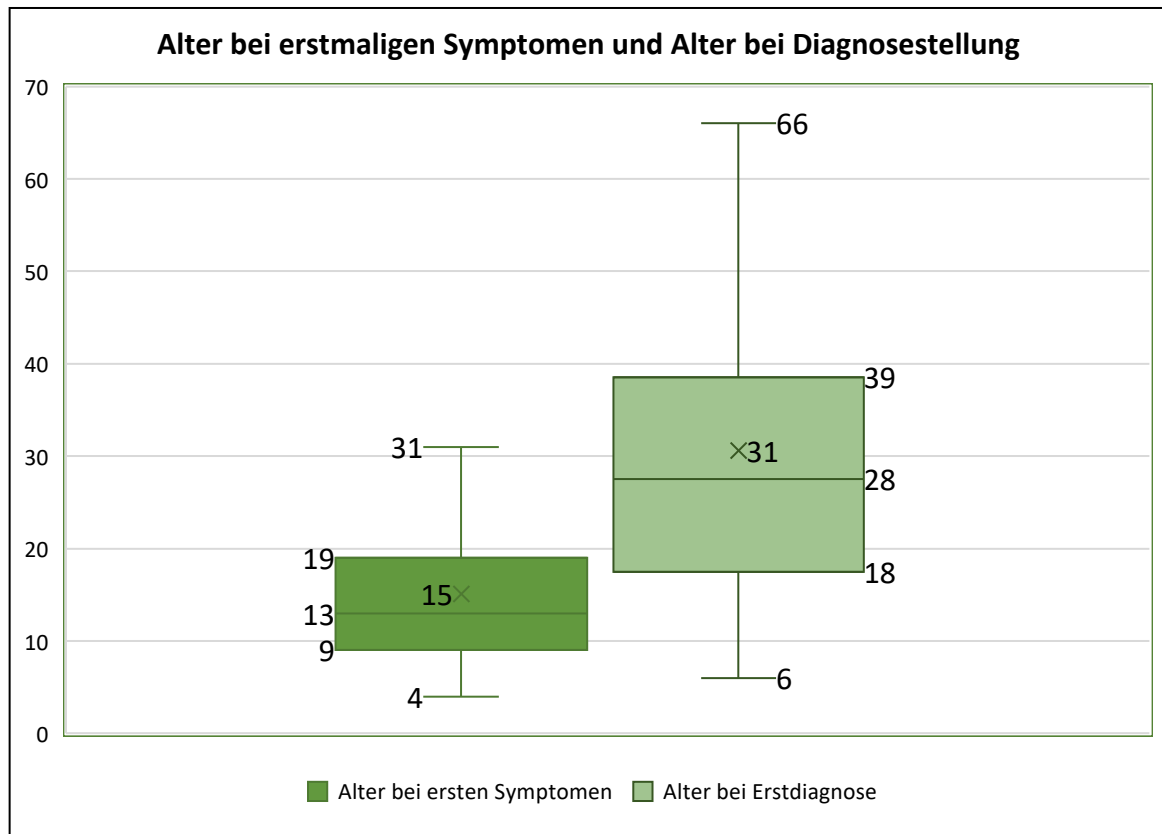


Abbildung 6: Alter bei erstmaligen Symptomen und Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)

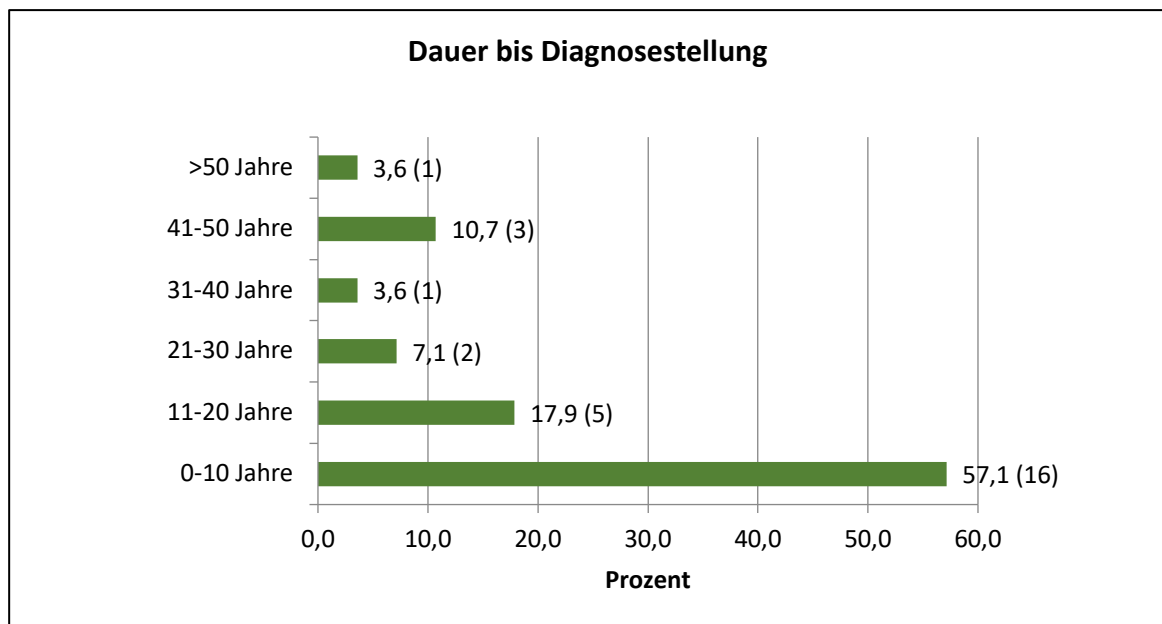


Abbildung 7: Dauer bis Diagnosestellung, in Prozent der Patienten, absolute Patientenzahlen in Klammern

Wir konnten feststellen, dass unter den 32 Patienten insgesamt 28 (87,5%) mindestens einen Angehörigen haben, der ebenfalls am HAE leidet und dass 12 von 28 Befragten (40%) auch mindestens einen Angehörigen haben, der bereits am HAE verstorben ist.

### 6.3 Therapie

Lediglich 3 (9,7%) unserer Probanden kamen zum Zeitpunkt der Befragung ohne Akuttherapie aus. Von den anderen Patienten ließ sich feststellen, dass 20 (64,5%) Firazyr®, 9 (29%) Cinryze® und 5 (16,1%) Berinert® zur akuten Therapie einnehmen. Gut die Hälfte der Patienten (18; 58,1%) gab an, eine Langzeitprophylaxe zu nehmen. Dabei erhielten 13 Patienten (41,9%) Cinryze®, 3 (9,7%) Androgene und 2 (6,5%) Lanadelumab (Takhzyro®). Eine Mehrfachauswahl war bei diesen Fragen möglich, weshalb sich teils Werte >32 ergeben. Die Verteilung der Medikamente ist in Tabelle 8 dargestellt.

Akuttherapie		Langzeitprophylaxe	
<b>Icatibant (Firazyr®)</b>	20 (64,5%)	<b>Keine</b>	13 (41,9%)
<b>C1-INH (Cinryze®)</b>	9 (29,0%)	<b>C1-INH (Cinryze®)</b>	13 (41,9%)
<b>C1-INH (Berinert®)</b>	5 (16,1%)	<b>Androgene</b>	3 (9,7%)
<b>Keine</b>	3 (9,7%)	<b>Lanadelumab (Takhzyro®)</b>	2 (6,5%)

Tabelle 8: Akut- und Langzeittherapien der HAE-Patienten in absoluten Zahlen; Prozente in Klammern; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat

### 6.4 Symptomatik

Die Häufigkeit und Stärke der HAE-bedingten Schwellungsattacken und die damit assoziierten Einschränkungen wurden nachfolgend betrachtet.

Mittels des klinikinternen Fragebogens bewerteten 18 Patienten (56,3%) und damit über die Hälfte aller Befragten ihren allgemeinen Gesundheitszustand als „gut“, 8 Patienten gaben „mäßig“ (25%) an und mit 6 Patienten (18,8%) bezeichnete nahezu ein Fünftel ihren



Gesundheitszustand als „sehr gut“. Die folgend angegebene Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten zeigt sich in Abbildung 8.

Unter den Befragten gaben 10 (40%) die Schwere der Anfälle in den letzten 12 Monaten als „stark“ an und 13 (52%) als „mäßig“, lediglich 2 Probanden (8%) beurteilten sie als „leicht“. Die folgend bewertete Stärke der körperlichen Beschwerden durch das HAE wird in Abbildung 9 veranschaulicht.

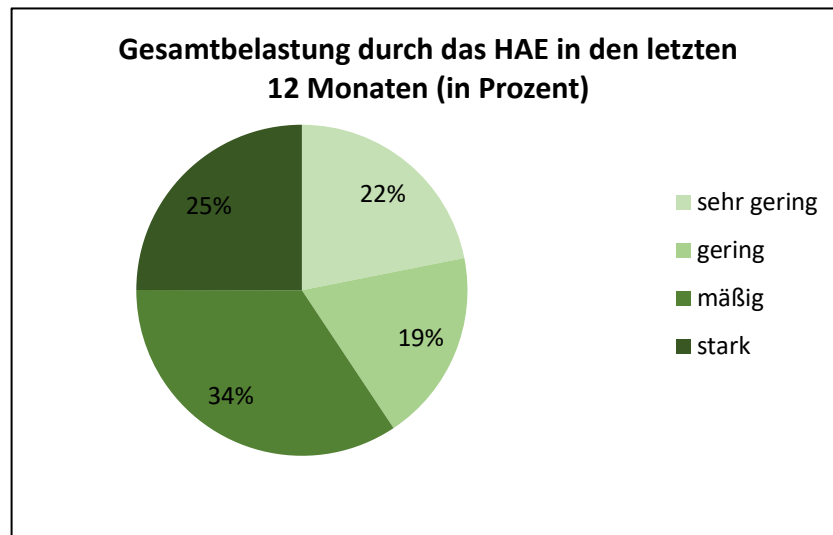


Abbildung 8: Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten, in Prozent der Patienten; HAE: Hereditäres Angioödem

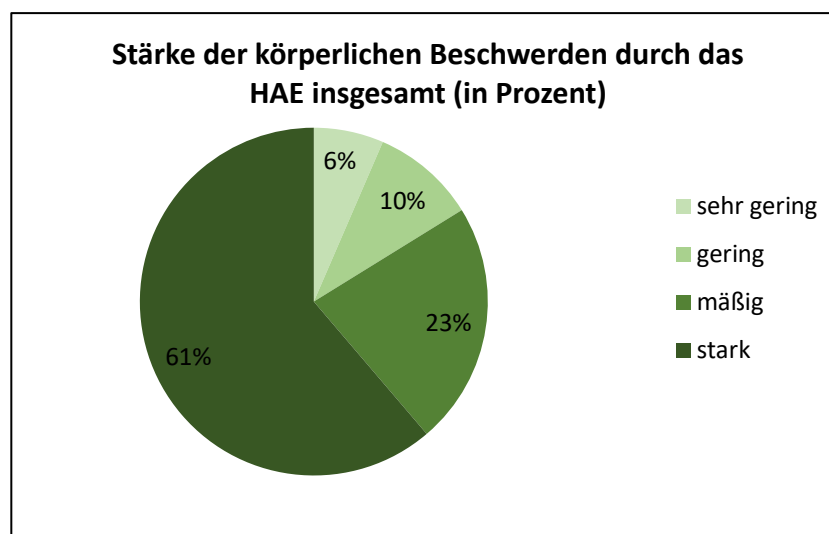


Abbildung 9: Stärke der körperlichen Beschwerden durch das HAE insgesamt, in Prozent der Patienten; HAE: Hereditäres Angioödem

Zur Einschätzung der Attackenfrequenz haben wir die Probanden nach der Zahl der Anfälle in den letzten 12 Monaten, 4 Wochen und 7 Tagen befragt.

Hier zeigt sich ein Maximum von 110 Anfällen in den letzten 12 Monaten, 8 Anfällen in den letzten 4 Wochen und 2 Anfällen in den letzten 7 Tagen. Das Minimum in den 3 vorgegebenen Zeitrahmen zeigte sich jeweils bei 0. Die teils hohen Standardabweichungen weisen bereits auf die weite Verteilungsbreite und die individuellen Unterschiede der Anfallszahl hin. Aus Tabelle 9 und Abbildung 11 wird die Verteilung ersichtlich.

	<b>Anfälle in den letzten 12 Monaten</b>	<b>Anfälle in den letzten 4 Wochen</b>	<b>Anfälle in den letzten 7 Tagen</b>	<b>Dauer der Anfälle in Stunden</b>
<b>Mittel</b>	20,88	1,34	0,38	50,66
<b>Median</b>	9,00	0,00	0,00	48,00
<b>SD</b>	30,87	2,10	0,66	35,38
<b>Min</b>	0,00	0,00	0,00	1,00
<b>Max</b>	110,00	8,00	2,00	144,00

*Tabelle 9: Anzahl der HAE-Attacken in den letzten 12 Monaten, 4 Wochen und 7 Tagen; Dauer der Anfälle in Stunden, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum*

Mit 21 Patienten (67,7%) gab der Großteil Stress als einen möglichen Triggerfaktor für Attacken in den letzten 12 Monaten an. Weiterhin berichteten die Patienten von einer Vielzahl anderer möglicher Auslöser, welche in Abbildung 12 dargestellt sind. Circa ein Fünftel der Befragten (6 Patienten, 19,4%) konnte keine auslösenden Faktoren benennen.

Die Verteilung der negativen Einflüsse auf die Attackenfrequenz und -dauer zeigte sich ähnlich und ist in Abbildung 13 dargestellt.

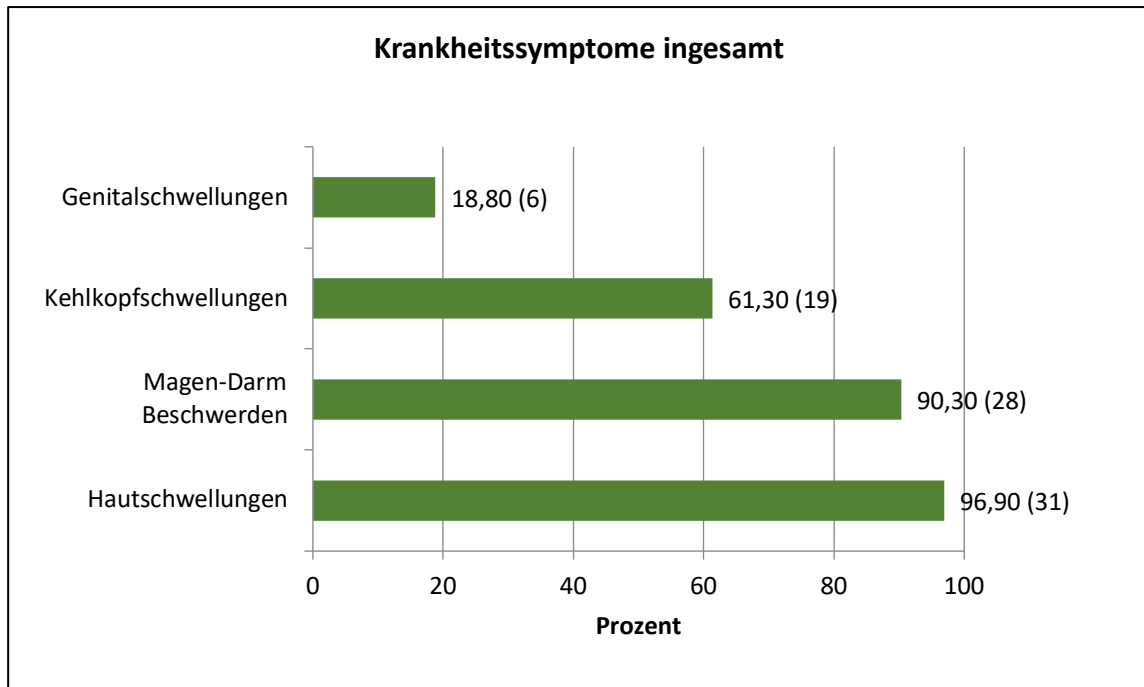


Abbildung 10: Bereits erlebte Symptome während der gesamten Krankheitsaktivität, in Prozent der Patienten, absolute Patientenzahlen in Klammern

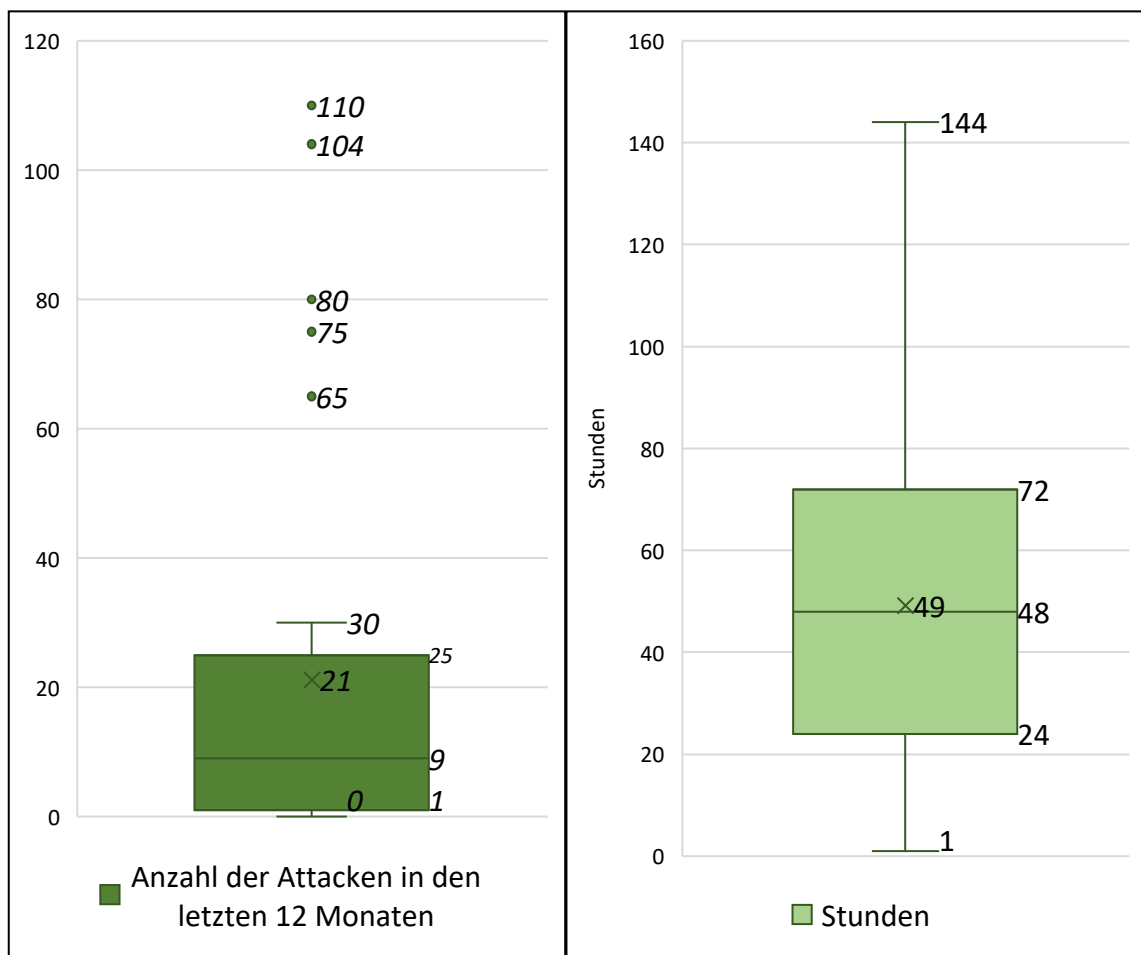
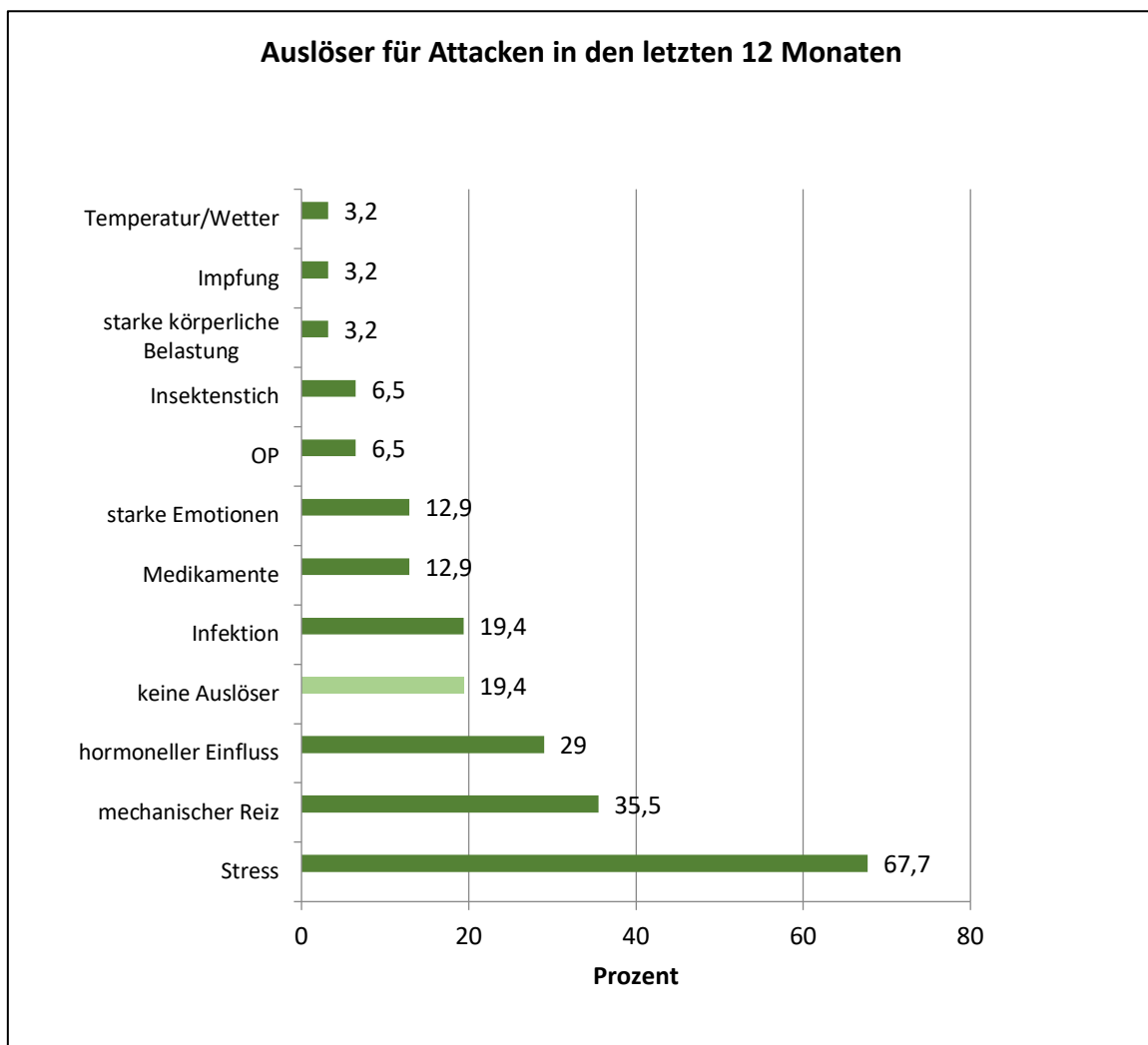


Abbildung 11: links: Anzahl der HAE-Attacken in den letzten 12 Monaten; rechts: Von den Befragten angegebene durchschnittliche Dauer der HAE-Attacken, in Stunden

In unserer Kohorte gaben fast alle Befragten an, während ihrer gesamten Krankheitsaktivität bereits Hautschwellungen oder Magen-Darm-Beschwerden erlebt zu haben. Auch Kehlkopf- und Genitalschwellungen wurden von vielen Patienten angegeben (s. Abbildung 10).

In Bezugnahme auf das letzte Jahr gaben die meisten Patienten an, unter Magen-Darm-Beschwerden gelitten zu haben (22 Patienten, 71,0%). Mit 18 Probanden (58,1%) berichtete über die Hälfte, Schwellungen der Extremitäten (s. Abbildung 14) erlebt zu haben. Mehrfachnennungen waren bei diesen Fragen möglich. Somit zeigt sich die Summation der Prozentwerte jenseits der 100%.



*Abbildung 12: Auslöser für Attacken in den letzten 12 Monaten; in Prozent der Patienten*

Wir konnten feststellen, dass 9 von 25 Frauen (36,0%) hormonelle Einflüsse als Attackenauslöser in den letzten 12 Monaten benannt haben. Weit mehr als ein Drittel der weiblichen Probanden (11 Frauen, 42,3%) berichtet, dass hormonelle Einflüsse auch eine

negative Auswirkung auf den Attackenverlauf genommen hätten. Bei 12 von 23 Frauen (52,2%) habe sich die Erkrankung in der Schwangerschaft verschlimmert.

Mit 6 Patienten (19,4%) gab knapp ein Fünftel an, sich oft durch die Schwellungen kosmetisch beeinträchtigt zu fühlen. 15 Probanden (48,8%) gaben „manchmal“, 4 (12,9%) „sehr wenig“ und 6 (19,4%) „überhaupt nicht“ an.

Von insgesamt 30 Patienten berichteten 8 weiterhin, dass abdominelle Beschwerden im Rahmen einer HAE-Attacke bei ihnen bereits zu operativen oder invasiven Maßnahmen geführt haben. Dabei wurden 4 unserer befragten Patienten appendektomiert und jeweils eine erhielt eine gynäkologische Operation, eine Aszitespunktion oder eine Gastroskopie. Eine Patientin berichtete sogar von 4 Laparoskopien, da die abdominellen Beschwerden zu diesem Zeitpunkt nicht dem HAE zugeordnet wurden. Bei dieser Patientin betrug die Zeit bis zur endgültigen Diagnosestellung 52 Jahre.

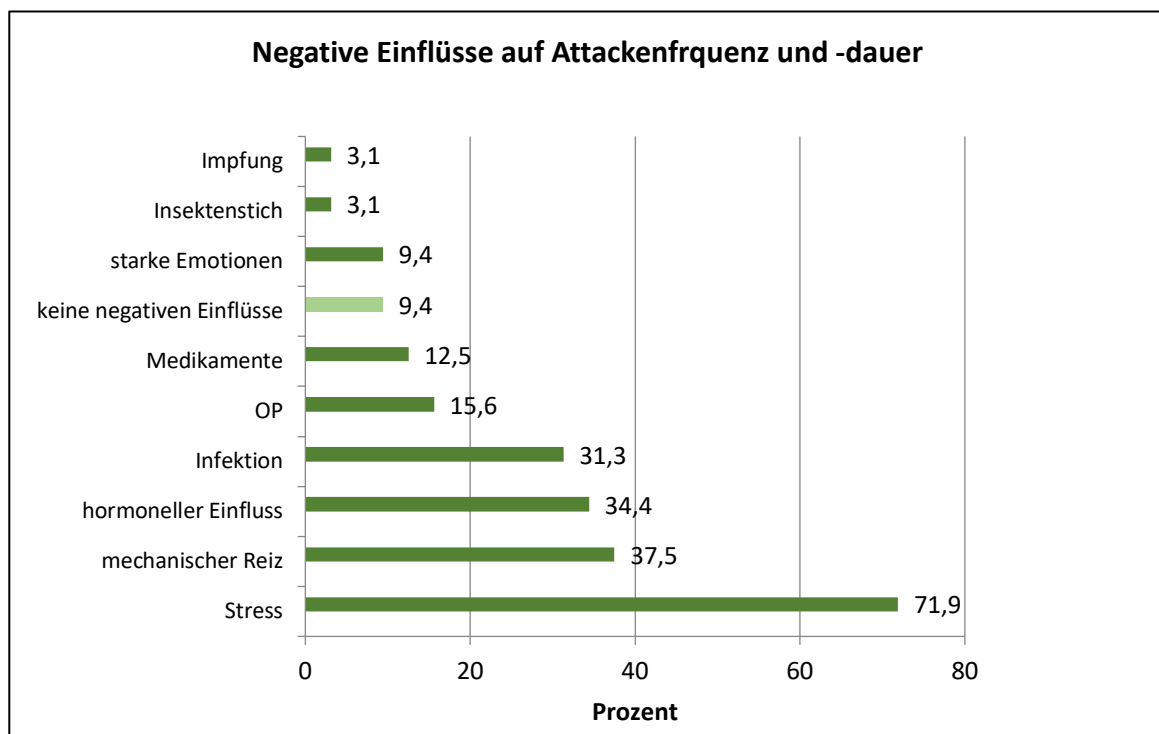


Abbildung 13: Negative Einflüsse auf Attackenfrequenz und -dauer; in Prozent der Patienten

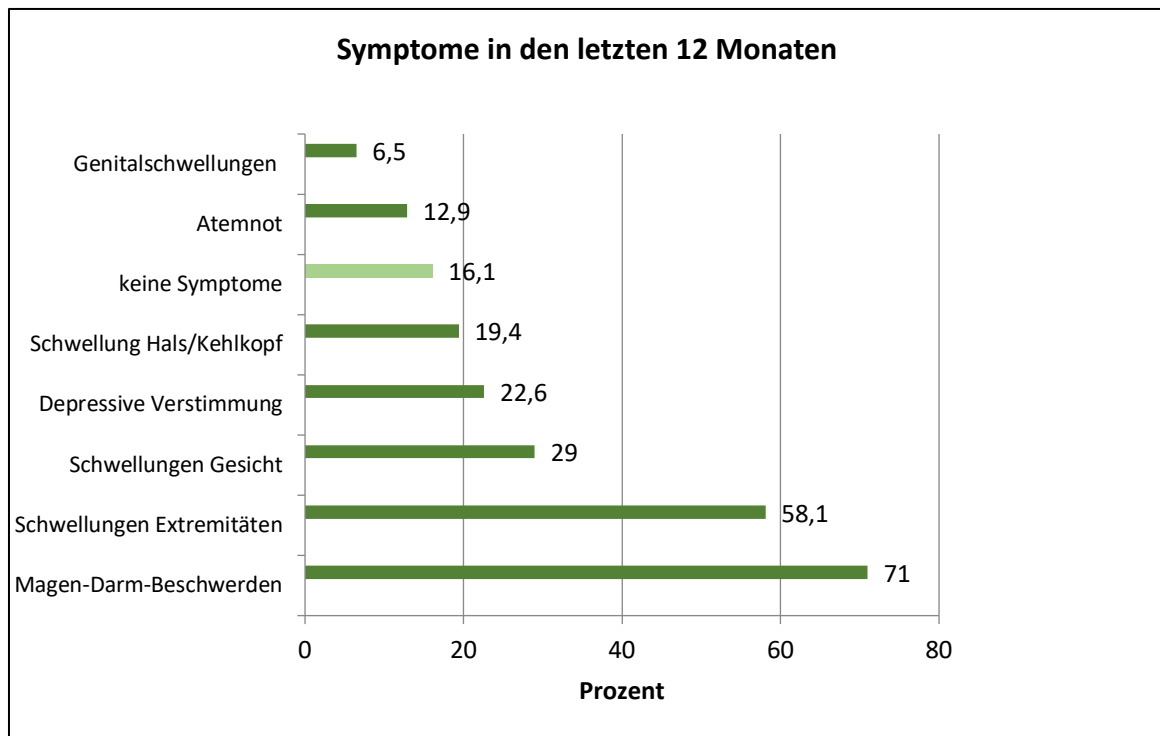


Abbildung 14: Symptome in den letzten 12 Monaten; in Prozent der Patienten

## 6.5 Berufliche Einschränkungen

Auch im beruflichen Bereich finden sich bei HAE-Patienten deutliche Einschränkungen aufgrund der rezidivierenden Attacken oder aus Angst vor plötzlichen Schwellungen.

AE-QoL	Einschränkungen Arbeit	Tagesmüdigkeit	Angst vor plötzlicher Schwellung
nie	14 (48,30%)	10 (31,30%)	4 (12,50%)
selten	3 (9,40%)	7 (21,90%)	4 (12,50%)
gelegentlich	8 (25,00%)	6 (18,80%)	8 (25,00%)
oft	3 (9,40%)	6 (18,80%)	6 (18,80%)
sehr oft	1 (3,10%)	1 (3,10%)	8 (25,00%)

Tabelle 10: Items des AE-QoL: Einschränkungen auf Arbeit, Tagesmüdigkeit und Angst vor plötzlicher Schwellung, jeweils in den letzten 4 Wochen; absolute Patientenzahlen, Prozente in Klammern, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument

Im AE-QoL Fragebogen wurden über einzelne Items unter anderem die Einschränkungen während der Arbeit aufgrund der HAE-Attacken in den letzten 4 Wochen abgefragt. Auch die Tagesmüdigkeit und die Angst vor plötzlichen Schwellungen aus dem AE-QoL in den letzten 4 Wochen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Durch die Anfälle resultieren weiterhin zahlreiche Krankheitstage. Im Mittel wurden unter allen noch berufstätigen Befragten HAE-bedingt 8,3 Arbeitstage im letzten Jahr versäumt. Genau die Hälfte der 32 Patienten gab an, im letzten Jahr nicht aufgrund des HAE krank geschrieben gewesen oder bereits berentet zu sein. Die andere Hälfte zeigte eine hohe Variabilität, da die Zahl der angegebenen Fehltage von 2 bis 100 Tagen reichte. In der Patientengruppe, die im letzten Jahr Fehltage angab, betrugen die Fehltage im Mittel 18,4.

## 6.6 Freizeiteinschränkungen und Privatleben

Das Ausmaß der Behinderung von Tätigkeiten im Alltag durch die Schwellungen wurde ebenfalls mittels klinikinternen Fragebogens ermittelt und in Abbildung 15 dargestellt.

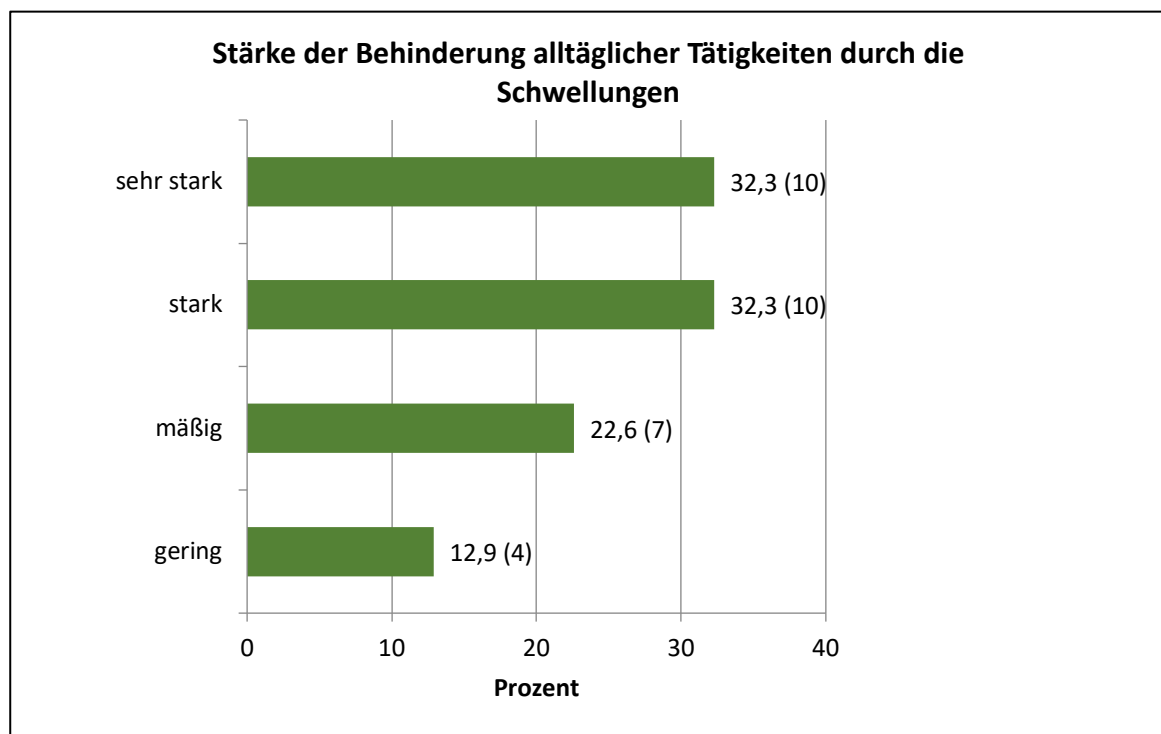


Abbildung 15: Stärke der Hinderung an alltäglichen Tätigkeiten durch die Schwellungen; in Prozent der Patienten, absolute Patientenzahlen in Klammern

Wir konnten feststellen, dass ca. die Hälfte aller Befragten aus Angst vor plötzlichen Attacken Einschränkungen in der Wahl ihrer Reiseziele (16 Patienten, 51,6%), ihrer sozialen (14 Patienten, 45,2%) und ihrer sportlichen Aktivitäten (13 Patienten, 43,3%) erlebt hat.

Eine genaue Trennung der Freizeiteinschränkungen ist in den Abbildungen 16-18 dargestellt.

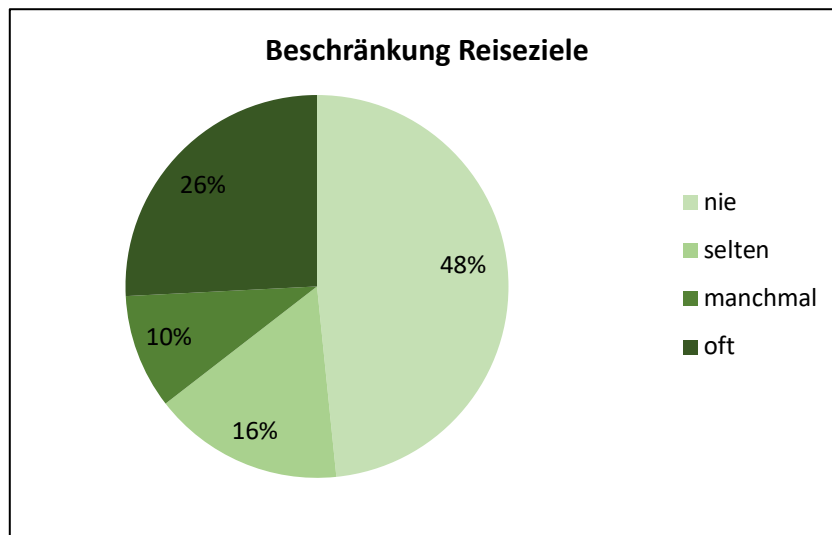


Abbildung 16: Beschränkung der Reiseziele aus Angst vor Attacken

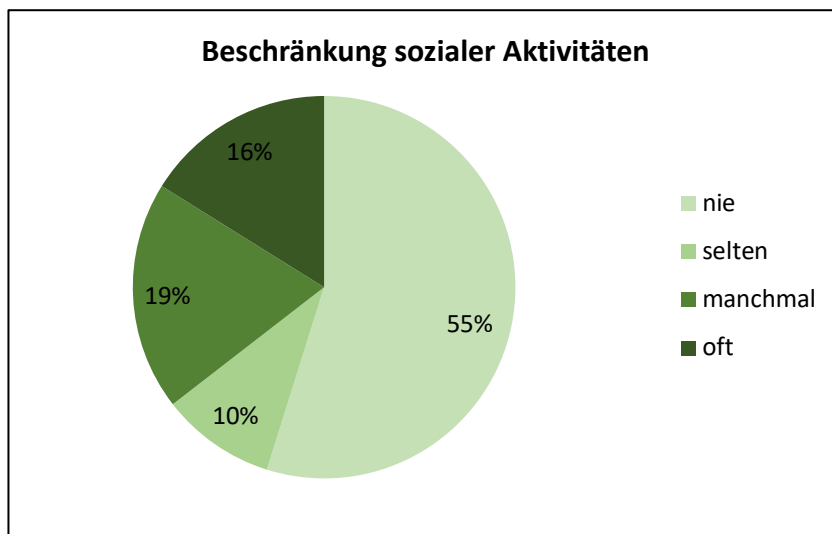


Abbildung 17: Beschränkung sozialer Aktivitäten aus Angst vor Attacken

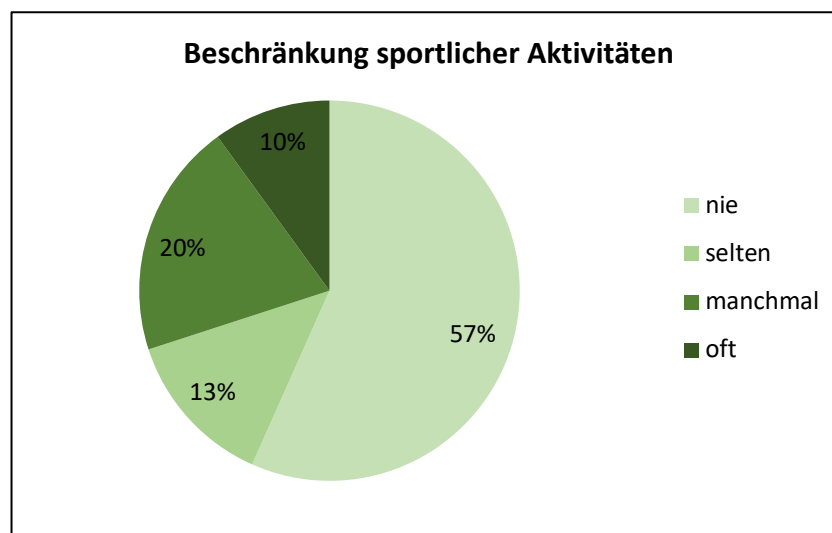


Abbildung 18: Beschränkung sportlicher Aktivitäten aus Angst vor Attacken



Jeweils ca. die Hälfte der Patienten gab jedoch auch an, keinerlei Einschränkungen in den drei Bereichen Reise-, Freizeit- oder Sportaktivitäten vorzunehmen.

Weiterhin ermittelten wir bei 6 der Patienten (20,0%), dass die Erkrankung bereits negativen Einfluss auf ihre Partnersuche hatte, für 2 der Befragten (6,7%) sogar „oft“. Außerdem gaben 9 Befragte (30,0%) an, durch das HAE eine erschwerte Familiengründung erlebt zu haben, 5 (16,7%) beurteilten die Einschränkung als „wenig“ oder „ziemlich“ und 4 (13,3%) als „stark“.

## 6.7 Krankheitskontrolle

Mit Hilfe des ACS wurden die Patienten nach ihrer Krankheitskontrolle der letzten 4 Wochen in Bezug auf das HAE befragt. Dabei zeigte sich, dass 11 von 30 Befragten (36,7%) mit <12 Punkten eine schlechte Krankheitskontrolle aufwiesen und sich bei 19 von 30 (63,3%) eine gute Krankheitskontrolle errechnete. Im Mittel befand sich der Wert aller Patienten bei 12 ( $\pm 4,2$ ), im Median bei 13. Insgesamt muss man bei mehr als einem Drittel unserer Kohorte von einer unzureichenden Krankheitskontrolle sprechen, wie in Abbildung 19 dargestellt.

Ein Fünftel der Befragten (6;20,0%) gab die Stärke der körperlichen Beschwerden des Angioödems in den letzten 4 Wochen als „stark“ an und 5 Befragte (16,7%) fühlten sich in den letzten 4 Wochen in Bezug auf das Angioödem „stark“ im Bereich der Lebensqualität eingeschränkt, 4 Patienten (13,3%) „mittelmäßig“ und 1 Patient (3,3%) „sehr stark“. Bei 4 Patienten (13,8%) reichte die Therapie zur Krankheitskontrolle „gelegentlich“ nicht aus, bei 2 (6,9%) sogar „oft“.

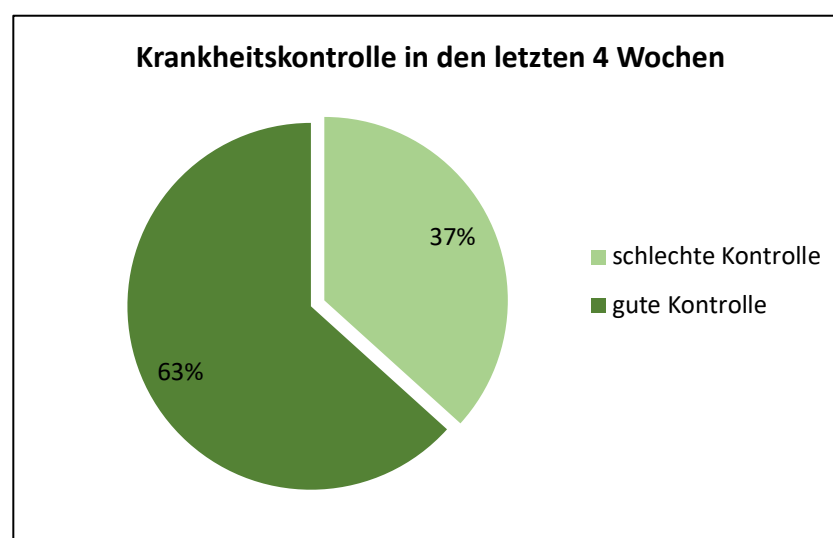


Abbildung 19: Angioedema Control Score, Krankheitskontrolle in den letzten 4 Wochen; Cut-off: schlechte Kontrolle <12 Punkte, gute Kontrolle  $\geq 12$  Punkte

## 6.8 Psychische Belastungen und Lebensqualität

Durch die Auswertung des ACS, des AE-QoL, des LSN, des HADS und des GAD-7 konnten wir Aspekte der psychischen Belastung und der Lebensqualität erfassen. Einen Überblick der Auswertung aller Scores gibt Tabelle 11.

Die Auswertung einzelner Items des AE-QoL zeigte, dass die Angst vor plötzlichen Schwellungen und die Angst vor der Zunahme der Häufigkeit der Attacken in den letzten 4 Wochen oft präsent war (s. Abbildung 20 und 21).

	Mittel	Median	SD	Min/Max Patienten	Min/Max gesamt	Cut-off	N
<b>ACS</b>	12,00	13,00	4,16	3/16	0/16	12 <sup>1</sup>	30 <sup>6</sup>
<b>AE-QoL</b>	35,18	36,40	20,21	0/77	0/100	- <sup>2</sup>	30 <sup>6</sup>
<b>GAD-7</b>	5,33	4,00	5,33	0/21	0/21	5;10 <sup>3</sup>	30 <sup>6</sup>
<b>HADS</b>	9,50	7,50	7,42	0/30	0/42	13 <sup>4</sup>	32
<b>LSN</b>	16,78	18,00	4,71	7/24	0/30	12 <sup>5</sup>	32

*Tabelle 11: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der Scores; SD: Standardabweichung, Min/Max Patienten: minimale und maximale angegebene Werte der Patienten, Min/Max gesamt: möglicher minimaler und maximaler Score, N: Anzahl der Patienten, ACS: Angioedema Control Score, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale, LSN: Lubben Social Network Scale*

<sup>1</sup> ACS  $\geq 12$  = gute Krankheitskontrolle,  $< 12$  = schlechte Krankheitskontrolle

<sup>2</sup> kein Cut-off

<sup>3</sup> GAD-7 (Angstsymptomatik):  $< 5$  = minimal,  $\geq 5$  = mild,  $\geq 10$  = mittelmäßig,  $\geq 15$  = schwer

<sup>4</sup> HADS (mögliche Depression und Angstsymptomatik)  $< 13$  = unauffällig,  $\geq 13$  = auffällig

<sup>5</sup> LSN  $\leq 12$  = Indikator für mögliche soziale Isolation

<sup>6</sup> fehlende Angaben von je 2 Befragten

Insgesamt gaben 23 von 30 (76,6%) unserer Probanden an, in den letzten 4 Wochen „gelegentlich“ (10; 31,3%), „oft“ (10; 31,3%) und „sehr oft“ (3; 9,4%) durch die Schwellungen belastet gewesen zu sein.

Durch die Auswertung des AE-QoL konnten wir eine Einschätzung über die Gesamteinschränkung (in Prozent) in Bezug auf das HAE vornehmen. Hier zeigte sich der Mittelwert bei rund 35,2% ( $\pm 20,2$ ). Der Median lag bei 36,4%, bei einem Minimum von 0,0% und einem Maximum von 77,0%. Ein genauer *Cut-off* Wert wird für den AE-QoL nicht bestimmt. (Weller et al. 2012)

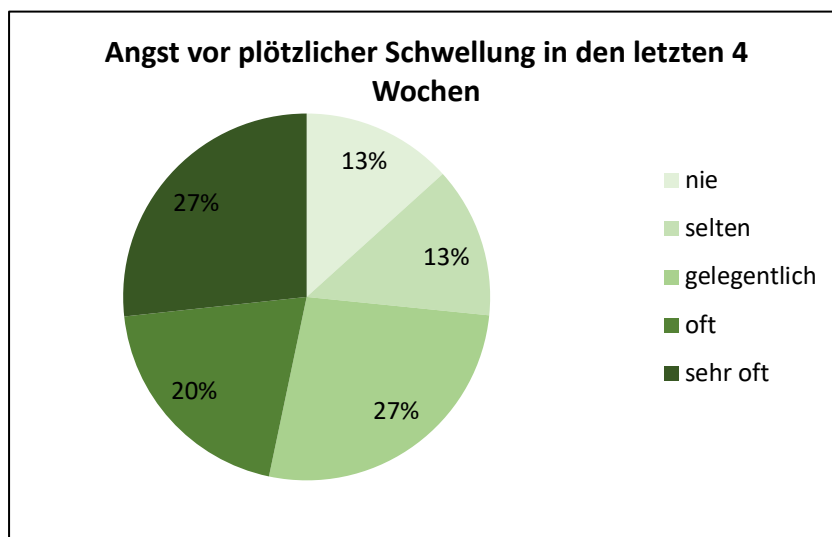


Abbildung 20: AE-QoL: Angst vor dem Auftreten einer plötzlichen Schwellung, in den letzten 4 Wochen; AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument

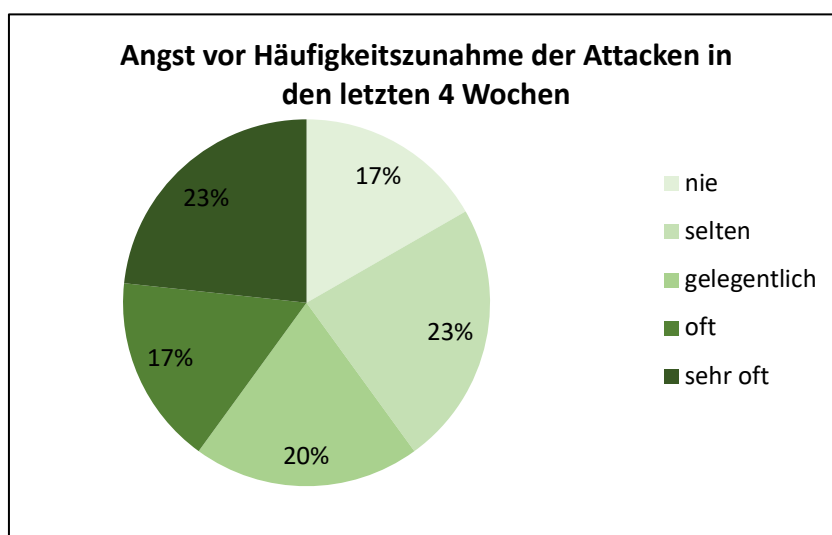
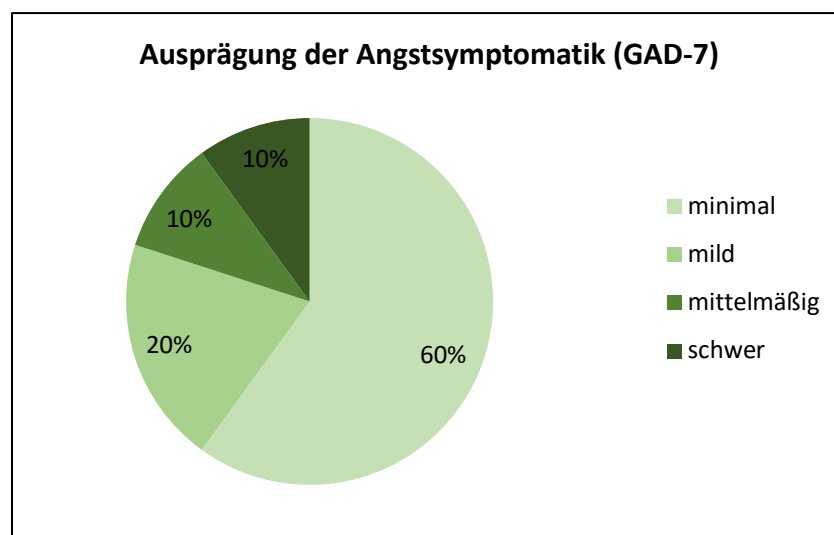


Abbildung 21: AE-QoL: Angst vor der Zunahme der Häufigkeit der Schwellungen in den letzten 4 Wochen; AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument

Auffällig zeigte sich die Auswertung der vier Subskalen des AE-QoL. Im Bereich Ängste/Schamgefühl und Erschöpfung/Gemütslage konnten wir den höchsten Anteil der Einschränkung verzeichnen.

AE-QoL - Subskalen	Prozent der Einschränkung
Funktionsfähigkeit	26,5
Erschöpfung/Gemütslage	33,8
Ängste/Schamgefühl	45,1
Ernährung	20,0

*Tabelle 12: Auswertung der AE-QoL Subskalen; Prozent der Einschränkung im Mittel, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument*



*Abbildung 22: Ausprägung der Angstsymptomatik nach GAD-7; GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7*

Im Rahmen der Analyse des GAD-7 zeigte sich, dass bei 12 Patienten (40%) eine mindestens milde Angstsymptomatik ausgeprägt ist. Bei 18 Probanden (60%) ließ sich die Angstsymptomatik als minimal einordnen (s. Abbildung 22). Im Mittel lag der Score des GAD-7 bei 5,3 ( $\pm 5,3$ ), im Median bei 4.

Es folgte die Auswertung des HADS Gesamtscores, der Scores für Angst und Depression sowie einzelner Items. Von einem ängstlichen Gefühl in der Magengegend berichten dabei 13 Befragte (40,6%) „gelegentlich“ und 6 (18,8%) „ziemlich oft“. Lediglich 13 von 31 Probanden

(41,9%) gaben an, mit Freude in die Zukunft zu schauen. 12 Patienten (38,7%) antworteten in diesem Item mit „eher weniger als früher“ und jeweils 3 (9,7%) mit „viel weniger als früher“ oder „kaum bis gar nicht“ auf die Frage, ob sie mit Freude in die Zukunft blicken würden.

Im Mittel errechnete sich im HADS ein Wert von 9,5 ( $\pm 7,4$ ). Der Median lag bei 7,5. Das Gesamtergebnis des HADS ist in Abbildung 23 dargestellt. Bei 12 Befragten (38%) konnten wir unter Festlegung des *Cut-offs* auf 13 Punkte ein auffälliges Ergebnis ermitteln.

In der Aufteilung der zwei Arme Depression und Angst zeigte sich, dass die Angstkomponente stärker ausgeprägt war als die depressive Symptomatik.

Im Mittel errechnete sich ein Punktwert von 5,8 ( $\pm 4,1$ ) auf der Angstskala, im Gegensatz dazu ein Wert von 3,7 ( $\pm 3,6$ ) für die depressive Komponente. Mit einem *Cut-off* bei 8 Punkten konnten wir bei 37,5% (12 Patienten) unserer Population mit  $\geq 8$  Punkten ein auffälliges Ergebnis auf der HADS Angstskala ermitteln und bei 12,5% (4 Patienten) auf der Depressionsskala.

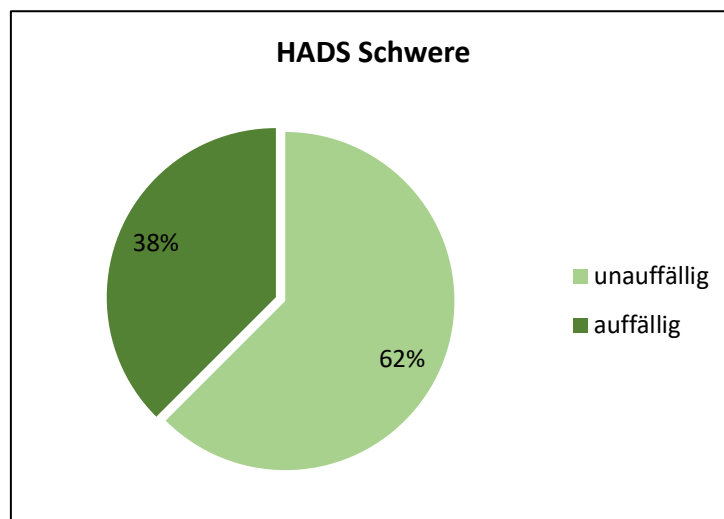


Abbildung 23: Beurteilung des HADS Gesamt, in Prozent der Patienten; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

## 6.9 Korrelationsanalyse

Während der Auswertung der standardisierten Fragebögen (ACS, AE-QoL, GAD-7, HADS) zeigte sich eine deutlich positive Korrelation zwischen den nicht angioödem-spezifischen Scores (GAD-7, HADS) und den angioödem-spezifischen Scores (ACS, AE-QoL). Den stärksten Zusammenhang konnten wir für den ACS und den AE-QoL nachweisen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgezeigt.

Erwähnt werden sollte hierbei, dass zur Vereinfachung der Darstellung die Skala des ACS gespiegelt wurde, ein hoher ACS Score somit für schlechte Krankheitskontrolle spricht und entsprechend andersherum. Somit zeigt sich, dass eine schlechtere Krankheitskontrolle mit höheren Scores für Angst und Depression einhergeht und umgekehrt.

	ACS (r)	AE-QoL (r)
<b>GAD-7</b>	0,619 ( $p<0,001$ )	0,644 ( $p<0,001$ )
<b>HADS Gesamt</b>	0,558 ( $p=0,001$ )	0,615 ( $p<0,001$ )
<b>HADS Angst</b>	0,494 ( $p=0,006$ )	0,609 ( $p<0,001$ )
<b>HADS Depression</b>	0,651 ( $p<0,001$ )	0,602 ( $p<0,001$ )
<b>ACS</b>	1	0,823 ( $p<0,001$ )

*Tabelle 13: Korrelationen der Angioödem-spezifischen Scores mit dem GAD-7, HADS Gesamt, HADS Angst und HADS Depression sowie des ACS mit AE-QoL; r: Korrelationskoeffizient, ACS: Angioedema Control Score, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale*

Es zeigte sich darüber hinaus, dass der GAD-7 und der HADS mit seinen zwei Dimensionen in unserer Kohorte stark korrelieren, wie in Tabelle 14 dargestellt.

	HADS Gesamt	HADS Angst	HADS Depression
<b>GAD-7 (r)</b>	0,859 ( $p=<0,001$ )	0,877 ( $p=<0,001$ )	0,733 ( $p=<0,001$ )

*Tabelle 14: Korrelation des GAD-7 und des HADS; r: Korrelationskoeffizient, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale*

Die Dauer der Anfälle zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den ACS ( $p=0,561$ ), den AE-QoL ( $p=0,940$ ), den GAD-7 ( $p=0,989$ ) sowie den HADS ( $p=0,707$ ).

Im Mittel ergab sich ein Wert von 16,78 ( $\pm 4,71$ ) Punkte für die LSN Scale mit einer *Range* von 7-24. Interessanterweise konnten wir eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe des LSN und des Gesamtscore des HADS aufzeigen ( $r = -0,537$ ;  $p=0,002$ ). Je größer das soziale Netzwerk ist, desto niedriger ist der HADS-Score und somit die Angst- und Depressionssymptomatik. Auch die Dimensionen Angst und Depression zeigen sich signifikant niedriger, je höher der LSN ist. In Bezug auf die anderen Scores, ausgenommen der ACS, konnte ebenfalls eine statistische Signifikanz gezeigt werden (s. Tabelle 15).

	ACS	AE-QoL	GAD-7	HADS Gesamt	HADS Angst	HADS Depression
<b>LSN (r)</b>	-0,428 ( $p=0,180$ )	-0,455 ( $p=0,012$ )	-0,464 ( $p=0,010$ )	-0,537 ( $p=0,002$ )	-0,481 ( $p=0,005$ )	-0,388 ( $p=0,028$ )

*Tabelle 15: Korrelationen des ACS, AE-QoL, GAD-7 und HADS mit dem LSN; r: Korrelationskoeffizient, ACS: Angioedema Control Score, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale, LSN: Lubben Social Network Scale*

Somit zeigt die Größe des sozialen Netzwerks einen deutlichen Einfluss, sowohl auf die Krankheitskontrolle als auch auf die Angst- und Depressionssymptomatik.

Das Geschlecht erwies sich nicht als signifikanter Einflussfaktor, weder auf den ACS ( $p=0,296$ ), noch auf den AE-QoL ( $p=0,535$ ), den GAD-7 ( $p=0,986$ ) und den HADS ( $p=0,547$ ). Auch die Anzahl der Anfälle in den letzten 12 Monaten zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht ( $p=0,801$ ).

Für Patienten bei denen die Dauer bis zur Diagnosestellung >10 Jahre betrug konnten für den GAD-7 und den HADS signifikant höhere Werte errechnet werden. (s. Tabelle 16) Somit suggerieren die Daten, dass eine längere Latenzzeit bis zur Diagnosestellung eine Angst- und Depressionssymptomatik verstärken oder auslösen kann. Wir konnten weiterhin eine signifikante positive Korrelation ( $r = 0,426$ ;  $p=0,024$ ) zwischen dem Patientenalter und der

Dauer bis zur Diagnosestellung darstellen. Ältere Patienten (>50 Jahre) erhielten ihre Diagnose also signifikant später als Patienten in jüngerem Alter.

	Dauer bis Diagnosestellung	Mittelwert	SD	p-Wert	N
<b>GAD-7</b>	0-10 Jahre	3,00	2,48	$p=0,017$	15 <sup>1</sup>
	> 10 Jahre	7,67	6,41		15 <sup>1</sup>
<b>HADS</b>	0-10 Jahre	6,13	5,14	$p=0,008$	16
	> 10 Jahre	12,88	7,95		16

*Tabelle 16: Dauer bis zur Diagnosestellung und Einfluss auf den GAD-7 und HADS; N: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale 7, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, <sup>1</sup> fehlende Angaben von einem Probanden*

Unter allen Patienten, die keine Langzeittherapie einnehmen zeigten sich die Werte des GAD-7 signifikant höher als für die Patienten, welche eine Langzeitprophylaxe einnehmen. Die Werte des HADS, sowohl im Gesamtscore als auch in den Dimensionen für Angst und Depression, zeigten sich für Patienten ohne Langzeitprophylaxe im Mittel ebenfalls erhöht. Hier konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden (s. Tabelle 17).

	Langzeitprophylaxe	Mittelwert	p-Wert
<b>GAD-7</b>	ja	3,20	$p=0,030$
	nein	6,86	
<b>HADS gesamt</b>	ja	6,94	$p=0,051$
	nein	11,33	
<b>HADS Depression</b>	ja	2,44	$p=0,051$
	nein	4,53	
<b>HADS Angst</b>	ja	4,50	$p=0,076$
	nein	6,80	

*Tabelle 17: Vergleich der Mittelwerte des GAD-7 und des HADS in Bezug auf die Einnahme einer Langzeitprophylaxe; GAD-7: General Anxiety Disorder Scale 7, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale*



Ob ein Patient eine Akuttherapie oder Prophylaxe einnimmt, wirkte sich in unserer Kohorte nicht auf die angegebene mittlere Anfallsdauer aus ( $p=0,942$ ).

Es zeigte sich weiterhin eine signifikante positive Korrelation zwischen der eigenen Einschätzung der Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten und dem GAD-7, dem HADS Gesamtscore sowie dem AE-QoL. Je höher die Belastung empfunden wurde, desto höher fielen die Gesamtscores der Fragebögen aus (s. Tabelle 18).

Wir konnten keinen signifikanten Einfluss des HAE-Typs auf die angegebene Schwere der Anfälle in den letzten 12 Monaten feststellen ( $p=0,292$ ).

	ACS	AE-QoL	HADS Gesamt	HADS Angst	GAD-7	LSN
<b>Gesamtbelastung durch HAE (r)</b>	0,621 ( $p<0,001$ )	0,638 ( $p<0,001$ )	0,448 ( $p=0,010$ )	0,461 ( $p=0,008$ )	0,637 ( $p<0,001$ )	0,559 ( $p=0,001$ )

*Tabelle 18: Korrelationen der Scores mit der angegebenen Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten; r: Korrelationskoeffizient, ACS: Angioedema Control Score, AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument, HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale, GAD-7: General Anxiety Disorder Scale-7, LSN: Lubben Social Network Scale*

Zwischen der Höhe des BMI und der angegebenen Schwere der HAE-Attacken ( $p=0,365$ ) bzw. der Gesamtbelastung durch das HAE ( $p=0,437$ ) konnten wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen. Allerdings zeigte sich mit einer Signifikanz von  $p=0,012$  und einem  $r$  von 0,49 eine signifikante positive Korrelation zwischen der Schwere der Anfälle und der Gesamtbelastung durch das HAE. Je schwerer die Attacken in den letzten 12 Monaten waren, desto höher wurde auch die Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten eingeschätzt.

In der Datenerhebung zeigte sich, dass ein HAE-Anfall bei verheirateten Patienten im Mittel mit 39,6 Stunden als deutlich kürzer angegeben wird als bei Personen, die „ledig“, „geschieden“ oder „verwitwet“ angegeben haben. Patienten, die „in einer Partnerschaft lebend“ angaben hatten eine mittlere Anfallsdauer von 61,0 Stunden.

<b>Familienstand</b>	<b>Mittel</b>	<b>SD</b>	<b>N</b>
<b>ledig</b>	62,17	32,19	6
<b>in einer Partnerschaft lebend</b>	61,00	43,11	4
<b>verlobt/verheiratet</b>	39,61	35,47	18
<b>geschieden</b>	72,00	.	1
<b>verwitwet</b>	73,50	36,62	2
<b>Insgesamt</b>	49,97	35,75	31

*Tabelle 19: Verteilung der Anfallsdauer im Mittel, nach Familienstand; Zeit in Stunden, N: Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung*

Daraufhin erfolgte die Teilung der Kohorte in die beiden Gruppen „alleinlebend“ und „mit Partner lebend“. Es ließ sich nachfolgend lediglich eine Tendenz, jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,062$ ) nachweisen, dass Patienten, welche mit einem Partner zusammen leben, im Mittel kürzere Attacken durchleben. Der Mittelwert der Anfallsdauer der gesamten Kohorte lag bei 49,97 Stunden (s. Tabelle 19).

## 7 DISKUSSION

### 7.1 Patientenkollektiv und Limitationen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und folglich einer limitierten Patientenzahl besitzt diese Querschnittsuntersuchung vor allem einen deskriptiven Charakter im Sinne einer Beobachtungsstudie. Trotzdem konnte eine für statistische Analysen akzeptable Gruppengröße rekrutiert werden.

Wie oben dargestellt ist das Alter der Patientenkohorte breit verteilt bei einem Median von 52,50 ( $\pm 16,37$ ) und einem Mittelwert von 52,47. Der Großteil unserer Kohorte (87,5%) wies eine bekannte familiäre Vorbelastung auf, was sich mit anderen HAE-Patientenkohorten weitestgehend deckt. (Cicardi et al. 2014b; Ohsawa et al. 2015)

Obwohl das HAE durch seinen autosomal dominanten Erbgang unter Männern und Frauen gleich häufig vorkommt, besteht unsere Studienkohorte zu 81,2% aus weiblichen Teilnehmern. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass Frauen häufiger und regelmäßiger die HAE-Sprechstunde aufsuchen, da sie in der Regel schwerer vom HAE betroffen sind als Männer. (Levy et al. 2020)

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum größten Teil über die Sprechstunde für Allergologie der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig. Vereinzelt konnten wir ebenfalls Angehörige der in Leipzig angebundenen Studienteilnehmer, welche nicht im Großraum Leipzig wohnhaft sind, akquirieren. Unter diesen Befragten konnten wir somit die Qualität der Versorgung und die Compliance nicht ausreichend beurteilen. Dies könnte zu Verzerrungen, beispielsweise in Bezug auf die Krankheitskontrolle, führen.

Ein gewisser Selektionsbias kann unsererseits nicht ausgeschlossen werden, da man davon ausgehen muss, dass Patienten mit guter Compliance eher an einer solchen Studie teilnehmen. Weiterhin könnte man schlussfolgern, dass genau diese Patienten durch regelmäßige Sprechstundenbesuche optimal angebunden und überdurchschnittlich versorgt sind. Eine vergleichbare Studie in einer weniger engagierten Kohorte könnte somit eine schlechtere Krankheitskontrolle und somit folgend auch eine schlechtere Lebensqualität und erhöhte Prävalenzen für psychischen Komorbiditäten liefern. Andererseits lässt sich ebenfalls diskutieren, dass medikamentös suffizient eingestellte Patienten seltener ärztlich vorstellig werden, da durch gute Krankheitskontrolle kein akuter Handlungsbedarf herrscht.

Weiterhin kann man bei Patienten mit somatischen Grunderkrankungen schwer differenzieren, inwiefern diese ebenfalls Einfluss auf die Lebensqualität und auf psychische Komorbiditäten nehmen.

## **7.2 Lebensqualität und Krankheitslast**

Im Rahmen unserer Datenerhebung zeigte sich eine mittlere Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung von 14,3 Jahren. Dies entspricht ähnlichen Datenerhebungen, beispielsweise von Speletas et al. Dort zeigte sich eine mittlere Verzögerung von 10,2 Jahren für die deutschen Studienteilnehmer. In verschiedenen Studien von Zanichelli et al. konnten Diagnoseverzögerungen von 2,6 bis 13,3 Jahren im Median ermittelt werden. 2019 publizierten Bygum et al. eine ermittelte Verzögerung von 6,1 Jahren im Median und 2015 konnte in einer japanischen Studie mit 171 Teilnehmern 13,8 Jahre im Mittel erhoben werden. (Bygum et al. 2019; Ohsawa et al. 2015; Speletas et al. 2015; Zanichelli et al. 2016; Zanichelli, Magerl, et al. 2018)

Bei knapp der Hälfte aller Patienten (42,9%) konnten wir einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren bis zur endgültigen Diagnosestellung feststellen. Im Jahre 2018 ermittelten Banerji und Kollegen einen ähnlichen Anteil von 47,1% unter 143 Patienten, welche mindestens 10 Jahre ohne korrekte Diagnose verbrachten. Eine derartige Verzögerung scheint also keine Seltenheit zu sein. (Banerji, Li, et al. 2018; Zarnowski et al. 2020)

Diese meist viele Jahre andauernde Zeitspanne ist sowohl psychisch als auch körperlich äußerst belastend und mit viel Ungewissheit verbunden. Häufige notfallmäßige Arztkonsultationen bleiben ohne wegweisenden Befund. Beschwerden werden verkannt und führen in einigen Fällen sogar zu medizinisch nicht indizierten invasiven Maßnahmen. (Hahn et al. 2018; Ohsawa et al. 2015) Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in unserer Kohorte: Ein Fünftel gab an, aufgrund der verkannten abdominalen Symptomatik bereits einer invasiven diagnostischen oder operativen Maßnahme zugeführt worden zu sein.

Die Feststellung, dass jüngere Patienten ihre Diagnose durchschnittlich signifikant früher erhalten haben als ältere Patienten deckt sich auch mit einer Studie von Bygum aus dem Jahre 2019. (Bygum et al. 2019)

Ein weiterer belastender Faktor ist das Wissen vieler Patienten, dass bereits Angehörige im Rahmen einer plötzlichen HAE bedingten Larynxschwellung erstickt sind. In unserer

Untersuchung gaben 40% an, mindestens einen Angehörigen zu haben, der aufgrund des HAE verstorben sei. Daten zu dieser Fragestellung sind rar, obwohl das Bewusstsein bereits ein Familienmitglied am HAE verloren zu haben eine immense psychische Belastung darstellen kann. Eine dänische Studie aus dem Jahre 2009 ermittelte unter 82 Patienten insgesamt 11 Familienmitglieder, die am HAE verstorben sind. Unter 171 japanischen HAE-Patienten gaben 11,7% einen familiären Todesfall durch eine HAE-Attacke an. (Bygum 2009; Ohsawa et al. 2015) Bork und Kollegen führten 2012 eine große retrospektive Studie unter 728 HAE-Patienten durch. Unter diesen konnten 70 Todesfälle durch plötzliches Ersticken ermittelt werden. (Bork, Hardt, and Witzke 2012)

Begleitend kommt die stetige Angst vor unvorhersehbaren Schwellungen hinzu. Lediglich 13% unserer Patienten gab in den letzten 4 Wochen keine Angst vor plötzlichen Attacken an. Eine sichere Planung und Organisation des Alltags sind somit nur eingeschränkt möglich. Dies trifft auch auf die Familienplanung zu. Bei einem nicht unerheblichen Teil (52,2%) unserer weiblichen Probanden konnten wir ermitteln, dass während der Schwangerschaft eine Verschlimmerung der HAE Symptomatik durchlebt wurde. Eine Aggravation der HAE-Symptomatik während der Schwangerschaft wird auch in der Literatur immer wieder thematisiert und in bis zu 40-83% der Fälle angegeben. (Bork et al. 2006; Bouillet and Gompel 2013; Martinez-Saguer et al. 2010) Dies bedeutet für die betroffenen Frauen eine zusätzliche physische und psychische Belastung während eines ohnehin besonderen Lebensabschnitts. Weiterhin hindert diese Bürde gegebenenfalls an einer erneuten Schwangerschaft und kann zu zusätzlichen Belastungen für die Partnerschaft führen. In 30% der Fälle wurde unter unseren Patienten eine Einschränkung bei der Familiengründung durch das HAE angegeben. Andere Studien suggerieren einen noch bedeutsameren Effekt. Tuncel et al. ermittelten in ihrer Studienpopulation einen Anteil von 66,7% der Teilnehmer mit negativen Gedanken über das Kinderkriegen. Auch die Angst vor einer Vererbung des HAE an folgende Generationen nehme zusätzlich großen Einfluss auf die Familienplanung. (Caballero et al. 2014; Kuman Tunçel et al. 2019)

Jeweils ca. die Hälfte unserer Probanden gab an, Einschränkungen bei der Wahl der Reiseziele, der sozialen und der sportlichen Aktivitäten in Kauf nehmen zu müssen. Ähnliche Zahlen erhoben auch Lumry et al. Dort gaben 45% der Befragten eine Einschränkung durch HAE-Attacken in ihrer Freizeit an. (Lumry et al. 2010)

Studien aus Puerto Rico, Kanada, Brasilien und der Türkei verwendeten jeweils den SF-36 Fragebogen und konnten unabhängig voneinander bei den untersuchten HAE-Patienten eine deutlich reduzierte Lebensqualität, Gesundheitswahrnehmung, physische, emotionale sowie soziale Funktionalität und Vitalität verglichen mit der Normalbevölkerung aufzeigen. (Arce-Ayala et al. 2019; Gomide et al. 2013; Jindal et al. 2017; Kuman Tunçel et al. 2019)

Das statistische Bundesamt ermittelte für das Jahr 2018 in der deutschen Normalbevölkerung im Durchschnitt 10,8 Fehltage wegen Arbeitsunfähigkeit. (Statistisches Bundesamt 2020) Unter den Berufstätigen unserer Kohorte fanden sich im Mittel 8,3 Fehltage pro Jahr lediglich aufgrund des HAE. Dies bedeutet somit für die entsprechenden Unternehmen, zusätzlich zu den bestehenden Fehltagen aus diversen anderen gesundheitlichen Gründen, nicht unerhebliche wirtschaftliche Einbußen.

Auch in anderen Studien wurden die beruflichen Einschränkungen untersucht. Eine 2015 durchgeführte japanische Datenerhebung ermittelte im letzten Jahr bei 28,7% der Patienten Fehltage bedingt durch die Grundkrankheit. Unter 164 HAE-Patienten einer europäischen Studie von 2014 konnten bei 72 Befragten Abwesenheitstage aufgrund des HAE ermittelt werden. 20 Abwesenheitstage zeigten sich dort im Durchschnitt pro Jahr. Mehrere Studien, unter anderem von Nordenfelt et al. und Longhurst et al., konnten weiterhin einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stärke der Anfälle und der Anzahl der abwesenden Tage ermitteln. Je stärker die Anfälle, desto mehr Fehltage im Beruf oder in der Schule wurden angegeben. In einer amerikanischen Studie mit 457 Patienten berichteten 58% aller Probanden, welche die Intensität der HAE-Attacken als schwer beschrieben, von einer krankheitsbedingten Karriereeinschränkung. (Aygören-Pürsün et al. 2014b; Longhurst and Bygum 2016; Lumry et al. 2010; Nordenfelt et al. 2014; Ohsawa et al. 2015)

Auffällig war ebenfalls, dass Patienten welche Fehltage aufgrund des HAE angaben, signifikant höhere Werte im ACS und im GAD-7 aufwiesen. Es kann somit anzunehmen sein, dass zum einen eine schlechte Krankheitskontrolle zu vermehrtem beruflichem Ausfall führen kann und dass ebenfalls einen Zusammenhang zur Angstsymptomatik existiert.

Mittels AE-QoL-Fragebogen konnten wir ermitteln, dass 51,7% der Befragten in den letzten 4 Wochen Einschränkungen auf der Arbeit erlebten, unabhängig von der angegebenen Intensität oder Frequenz der Attacken.

In einer schwedischen Datenerhebung aus dem Jahre 2017 wurden verschiedene QoL Instrumente verwendet, auch der AE-QoL. In seiner Auswertung zeigt sich ein Score von 36,8 im Median. Unsere Population wies mittels AE-QoL einen vergleichbaren Wert von 36,4 im Median auf. (Nordenfelt et al. 2017) Auf einer Skala mit einem maximalen Punktwert von 100 betrachtet, bezeichnet dieser Wert also eine erhebliche Gesamteinschränkung durch das HAE von 36,8% bzw. 36,4% in den Patientenpopulationen.

Das HAE kann somit nachweislich negativen Einfluss auf das Berufs- und Privatleben der Patienten nehmen und die Chancengleichheit und uneingeschränkte Teilhabe an sozialen und beruflichen Tätigkeiten limitieren.

### **7.3 Psychische Komorbiditäten**

Mit einem durchschnittlichen HADS von 9,5 Punkten in der Gesamtskala zeigt sich eine beginnende Tendenz zu depressiven und ängstlichen Zügen in unserer Patientenkohorte. Bei mehr als einem Drittel (37,5%) ermittelten wir mit >13 Punkten ein auffälliges Ergebnis im HADS. Durch Auswertung der Subskalen konnte die Angstkomponente gegenüber der depressiven Symptomatik als deutlich stärker ausgeprägt dargestellt werden.

In einer Studie von Tachdjian et al. konnten mittels Versicherungsdaten von insgesamt 1.429 HAE-Patienten Anaphylaxie oder Allergie (51,4%), Depression oder Angst (35,8%) und Arterielle Hypertonie (32,9%) als am häufigsten kodierte Komorbiditäten identifiziert werden. (Tachdjian et al. 2020)

Auch in weiteren Analysen unserer Studiendaten und im Vergleich mit bisher existierender Literatur lässt sich ermitteln, dass Depression und Angst eine immense Rolle im Alltag vieler HAE-Patienten spielen. Hierbei scheint die Angstsymptomatik nicht nur in unserer Population eine vordergründige Rolle zu spielen.

In unserer Kohorte ermittelten wir durch Auswertung des GAD-7 bei 40% eine relevante Angstsymptomatik, bei 20% davon mittelmäßig bis schwer. Mittels HADS Angstsкала konnte ein klinisch signifikantes Ergebnis bei 37,5% der Befragten festgestellt werden. Im Vergleich dazu ergab die Auswertung der HADS-Depressionsskala lediglich bei 12,5% ein signifikantes Ergebnis und somit einen Hinweis auf eine depressive Symptomatik.

Daten einer europäischen Studie ermittelten ähnliche Ergebnisse. In der deutschen Population zeigten sich hier bei 39% der Befragten klinisch signifikante Angstsymptome im HADS. Fouche et al. konnten 2014 mittels Auswertung der Hamilton Anxiety Scale zeigen, dass

15% ihrer Patienten eine relevante Angstsymptomatik angaben. (Caballero et al. 2014; Fouche et al. 2014)

Zum weiteren Vergleich der Ergebnisse kann man auch Werte der deutschen Normalbevölkerung aus einer 2011 durchgeführten Studie verwenden. Hier zeigten sich bei einem *Cut-off* von  $\geq 8$  Punkten jeweils auf den Angst- und Depressionsskalen bei 21% der Patienten Angstsymptome und bei 23% der Patienten Hinweise für Depressivität. (Hinz and Brähler 2011)

Depressive Erkrankungen bei HAE-Patienten zeigen in einigen Studien hohe Prävalenzen von ca. 18-42%. Die europäische HAE Burden of Illness study ermittelte mittels HADS Depressionsskala hingegen eine Prävalenz von 8% für eine klinisch signifikante Depression. Unsere Population liegt damit, ebenfalls gemessen mittels der HADS Depressionsskala, mit 12,5% im Mittelfeld. (Caballero et al. 2014; Fouche et al. 2014; Lumry et al. 2010)

Somit zeigt sich hauptsächlich für die Angstsymptomatik eine deutlich erhöhte Prävalenz in der HAE-Patientenpopulation gegenüber der Normalbevölkerung, während sich die Prävalenz für eine depressive Symptomatik je nach Studie variabel zeigt. So konnte es auch in einem *Review* von Zarnowski und Kollegen herausgearbeitet werden. (Zarnowski et al. 2020)

Studien mit größeren Patientenzahlen sind weiterhin notwendig, um eine bessere Einschätzung der Größenordnung dieser Problematik zu gewährleisten.

Interessanterweise konnten wir eine signifikante positive Korrelation zwischen dem ACS bzw. dem AE-QoL und dem GAD-7 sowie dem HADS identifizieren. Je schlechter die krankheitsbezogene Lebensqualität beurteilt wird, desto höher gestaltet sich das Potential zu Depressions- und vor allem Angststörungen. Die Anfallsdauer allein zeigte keinen Einfluss auf die Höhe der Gesamtscores.

Der AE-QoL und der ACS korrelierten ebenfalls in sehr starkem Ausmaß ( $r=0,823$ ). Mittlerweile wurde Mitte 2020 durch Weller et al. ein validierter, speziell für Patienten mit rezidivierenden Angioödem Fragebogen entworfen und publiziert, der Angioedema Control Test, AECT. Dieser ebenfalls 4 Items bezüglich der Krankheitskontrolle abfragende Bogen ähnelt dem unsererseits konstruierten ACS stark. Man kann somit vermuten, dass sich unter Verwendung des AECT anstelle des ACS eine gleichartige Tendenz gezeigt hätte.

Mit Fokus auf den LSN ließ sich ermitteln, dass die Größe des sozialen Netzwerks signifikanten Einfluss sowohl auf die Depressions- und Angstsymptomatik als auch auf die Krankheitslast



nimmt, ausgenommen der ACS. Hier konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden, dieselbe Tendenz lässt sich jedoch beobachten.

Hierbei zeigte sich, dass ein größeres soziales Netzwerk mit geringerer Ängstlichkeit und Depression einhergeht und dass auch die Krankheitslast und -kontrolle bei Patienten mit höherem LSN signifikant besser sind. In der Literatur findet sich nach unserer Kenntnis bisher keine Studie, die diesen Sachverhalt mittels klinisch validierter Scores darstellt.

Patienten, die eine Verzögerung der Diagnosestellung von über 10 Jahren berichten, weisen in unserer Studie wiederum signifikant höhere Angst- und Depressionswerte auf.

Man könnte diskutieren, dass, wie ebenfalls durch uns nachgewiesen, ältere Patienten ihre Diagnose später erhielten und gleichzeitig unabhängig vom HAE erhöhte Anfälligkeit für Depressionen und Angststörungen aufweisen. Interessanterweise konnten wir allerdings keine signifikante Differenz zwischen der Höhe des HADS und des GAD-7 in Bezug auf das Alter der Patienten feststellen. Dies würde die These unterstützen, dass eher das HAE als das Alter Einfluss auf die ängstliche oder depressive Verstimmung nimmt.

Zur Validierung dieser Ergebnisse bräuchte es weiterführende Analysen und größere Patientenpopulationen. In zahlreichen Publikationen wurde die teils inakzeptable Verzögerung bis zur endgültigen Diagnosestellung thematisiert. Nach unserer Kenntnis wurde jedoch bisher kein Zusammenhang zu psychischen Komorbiditäten publiziert. (Zanichelli et al. 2013)

Wie auch in unserer Studie dargestellt, hat die Anwendung einer Langzeitprophylaxe sowohl Einfluss auf die Krankheitskontrolle als auch auf die Depressions- und Angstaussprägung. Lediglich für den GAD-7 konnte Signifikanz gezeigt werden. Für den HADS zeigte sich eine entsprechende Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Dass eine Langzeitprophylaxe die Attackenhäufigkeit signifikant reduzieren kann, wurde bereits in viele Studien bestätigt. Unserer Kenntnis nach wurde bisher allerdings kein Zusammenhang zur Krankheitskontrolle oder psychischen Komorbiditäten ermittelt. (Bork et al. 2008; Levy et al. 2020) Ob ein Patient eine Akuttherapie oder Prophylaxe einnimmt, wirkte sich in unserer Kohorte nicht auf die angegebene mittlere Anfallsdauer aus.

Bezüglich der Einschränkungen im privaten und beruflichen Bereich sowie in Bezug auf die psychischen Komorbiditäten bei HAE-Patienten sehen wir somit vergleichbare Ergebnisse wie viele internationale Forschungsgruppen.

Letztlich stützen sich all diese Arbeiten somit gegenseitig und zeigen kontinuierlich auf, welchen Belastungen die Betroffenen ihr gesamtes Leben ausgesetzt sind. Sie ermöglichen weiterhin Einsicht in die Zusammenhänge zwischen einer guten Krankheitskontrolle, besserer psychosozialer Gesundheit, effizienter Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie die Relevanz eines guten sozialen Netzwerks.

## **8 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

**KRANKHEITSLAST UND PSYCHISCHE KOMORBIDITÄTEN  
BEI PATIENTEN MIT  
HEREDITÄREM ANGIOÖDEM  
MIT FOKUS AUF DAS LEIPZIGER PATIENTENKOLLEKTIV**

eingereicht von: Marie Rabe  
angefertigt an der: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig  
  
betreut von: Prof. Dr. med. Regina Treudler  
Oktober 2020

Das Hereditäre Angioödem ist eine seltene Erbkrankheit, welche durch oft unvorhersehbare mukokutane Schwellungen, starke Schmerzen sowie potenzielle Letalität für Betroffene in vielerlei Hinsicht eine enorme Bürde darstellen kann.

Dominierend und besonders belastend zeigen sich hierbei meist Tage andauernde Schwellungen im Bereich des Gesichts, der Extremitäten und der Genitale. Weiterhin kann es zu intraabdominellen krampfartigen Schmerzen sowie Schwellungen im Bereich der Atemwege bis hin zur Asphyxie kommen.

Mit einer Inzidenz von 1:50.000 wird dieses rare Krankheitsbild oft verkannt und bedeutet für die Patienten häufig einen langen Weg bis zur Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie. Begleitend kommt hinzu, dass die Attacken häufig unvorhersehbar sind oder sich bestimmte Trigger für akute Anfälle, wie beispielsweise Stress, nicht immer vermeiden lassen.

Ziel unserer Studie war es, die Krankheitslast sowie die Häufigkeit und Ausprägung einer depressiven und Angstsymptomatik der HAE-Patienten aus Leipzig und Umgebung zu untersuchen.

Insgesamt konnten wir 32 Betroffene, davon 26 Frauen und 6 Männer, rekrutieren.

Interessante Daten bezüglich der Krankheitsgeschichte ließen sich bereits durch unseren klinikinternen Fragebogen ermitteln. Im Mittel betrug die Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung 14,3 Jahre. Bei älteren Patienten zeigte sich diese Zeitspanne signifikant länger als bei den jüngeren. Knapp die Hälfte unserer Kohorte gab an, mehr als 10 Jahre Diagnoseverzögerung erlebt zu haben. Bei dieser Gruppe konnten wir mit Hilfe der validierten Fragebögen (HADS und GAD-7) eine signifikant erhöhte Ausprägung von Depressions- und Angstsymptomatik ermitteln. Bei einem Viertel waren in der Vergangenheit unnötige medizinische Eingriffe wie Gastroskopen oder Laparoskopien bei verkannter HAE-Symptomatik durchgeführt worden. Bei 40% war mindestens ein Angehöriger an einer HAE-Attacke verstorben.

Im Rahmen der Beurteilung sowohl der Gesamtbelastung durch das HAE als auch der Stärke der körperlichen Beschwerden durch das HAE insgesamt konnten wir bei jeweils weit über der Hälfte mäßige bis starke Einschränkungen ermitteln. Stress zeigte sich dabei als am häufigsten benannter Auslöser und negativer Einflussfaktor auf die Attacken. Bereits erlebte Einschränkungen bei der Wahl der Reiseziele, bei sportlichen und sozialen Aktivitäten konnten in jeder Domäne bei ca. der Hälfte ermittelt werden.

Wir sahen insgesamt bei vielen unserer Patienten Beeinträchtigungen durch die Symptomatik und bereits durch die Angst vor plötzlichen Schwellungen. Auch die Befürchtung der Häufigkeitszunahme der Attacken zeigte sich bei knapp der Hälfte oft bis sehr oft präsent. Eine schlechte Krankheitskontrolle geht in unserer Untersuchung mit höheren Scores für Angst und Depression einher.

Sowohl im Rahmen der Literaturrecherche als auch in unserer Kohorte konnten wir feststellen, dass die Komponente der Angst stärker ausgeprägt ist als die der Depression. Bei

40% der Befragten zeigte der GAD-7 eine klinisch relevante Angstsymptomatik an. Auch bei der Auswertung des HADS und seiner Subskalen zeigte sich obige Tendenz.

Erfolgt eine Langzeitprophylaxe zeigte sich im Vergleich zu Betroffenen mit lediglich anfallsbezogener Therapie eine signifikant niedrigere Angstsymptomatik im GAD-7.

Je größer das soziale Netzwerk der Patienten ausfiel, desto geringer fiel der HADS-Gesamtscore aus.

Dass jüngere Patienten ihre Diagnose signifikant eher bekamen als ältere kann aufzeigen, dass sich die Diagnostik und das Bewusstsein für das HAE bereits verbessert haben. Trotzdem zeigt sich weiterhin Optimierungsbedarf, sowohl im Bereich der Diagnosestellung als auch der Therapiefindung. Eine erhöhte Sensibilität für die beachtliche Prävalenz von psychischen Komorbiditäten kann den HAE-Patienten zukünftig zugutekommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vom HAE-Betroffene in Leipzig zahlreiche psychosoziale Belastungen zeigen. Eine frühe Diagnosestellung und gute Krankheitskontrolle kann zu verminderten Scores für Angst und Depression führen und somit die Lebensqualität langfristig verbessern.

## 9 VERZEICHNISSE

### 9.1 Literaturverzeichnis

- Agostoni, Angelo and Marco Cicardi. 1992. "Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients - 1992 - HAE 1992.Pdf.Pdf."
- Anon. 2020a. "Abstracts, 15. Deutscher Allergiekongress, Wiesbaden, 24.-26. September 2020." *Allergo Journal* 29(6):37–65.
- Anon. 2020b. "Kongressabstracts Allergo J Int 2020; 29: 199 –226." (September):199–226.
- Arce-Ayala, Yanira M., Yaritza Diaz-Algorri, Timothy Craig, and Cristina Ramos-Romey. 2019. "Clinical Profile and Quality of Life of Puerto Ricans with Hereditary Angioedema." *Allergy and Asthma Proceedings* 40(2):103–10.
- Aygören-Pürsün, Emel, Anette Bygum, Kathleen Beusterien, Emily Hautamaki, Zlatko Sisic, Suzanne Wait, Henrik B. Boysen, and Teresa Caballero. 2014a. "Socioeconomic Burden of Hereditary Angioedema: Results from the Hereditary Angioedema Burden of Illness Study in Europe." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9(1):99.
- Aygören-Pürsün, Emel, Anette Bygum, Kathleen Beusterien, Emily Hautamaki, Zlatko Sisic, Suzanne Wait, Henrik B. Boysen, and Teresa Caballero. 2014b. "Socioeconomic Burden of Hereditary Angioedema: Results from the Hereditary Angioedema Burden of Illness Study in Europe." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9(1).
- Aygören-Pürsün, Emel, Inmaculada Martinez-Saguer, Eva Rusicke, Thomas Klingebiel, and Wolfhart Kreuz. 2010. "On Demand Treatment and Home Therapy of Hereditary Angioedema in Germany - the Frankfurt Experience." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 6(1):21.
- Bafunno, Valeria, Davide Firinu, Maria D'Apolito, Giorgia Cordisco, Stefania Loffredo, Angelica Leccese, Maria Bova, Maria Pina Barca, Rosa Santacroce, Marco Cicardi, Stefano Del Giacco, and Maurizio Margaglione. 2018. "Mutation of the Angiopoietin-1 Gene (ANGPT1) Associates with a New Type of Hereditary Angioedema." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(3):1009–17.
- Bandelow, B.; Wiltink and G. W; Alpers. n.d. *S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen Kurzversion*.
- Banerji, Aleena, Yu Li, Paula Busse, Marc A. Riedl, Nicole S. Holtzman, Huamin Henry Li, Mark Davis-Lorton, Jonathan A. Bernstein, Michael Frank, Anthony J. Castaldo, Janet Long,

- Bruce Zuraw, William Lumry, and Sandra Christiansen. 2018. "Hereditary Angioedema from the Patient's Perspective: A Follow-up Patient Survey." *Allergy and Asthma Proceedings* 39(3):212–23.
- Banerji, Aleena, Marc A. Riedl, Jonathan A. Bernstein, Marco Cicardi, Hilary J. Longhurst, Bruce L. Zuraw, Paula J. Busse, John Anderson, Markus Magerl, Inmaculada Martinez-Saguer, Mark Davis-Lorton, Andrea Zanichelli, H. Henry Li, Timothy Craig, Joshua Jacobs, Douglas T. Johnston, Ralph Shapiro, William H. Yang, William R. Lumry, Michael E. Manning, Lawrence B. Schwartz, Mustafa Shennak, Daniel Soteres, Rafael H. Zaragoza-Urdaz, Selina Gierer, Andrew M. Smith, Raffi Tachdjian, H. James Wedner, Jacques Hebert, Syed M. Rehman, Petra Staubach, Jennifer Schranz, Jovanna Baptista, Wolfram Nothaft, and Marcus Maurer. 2018. "Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 320(20):2108–21.
- Bernstein, Jonathan A., Huamin Henry Li, Timothy J. Craig, Michael E. Manning, John Philip Lawo, Thomas Machnig, Girishanthi Krishnarajah, and Moshe Fridman. 2019. "Indirect Comparison of Intravenous vs. Subcutaneous C1-Inhibitor Placebo-Controlled Trials for Routine Prevention of Hereditary Angioedema Attacks." *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 15(1).
- Bonner, Nicola, Linda Abetz-Webb, Lydie Renault, Teresa Caballero, Hilary Longhurst, Marcus Maurer, Sandra Christiansen, and Bruce Zuraw. 2015. "Development and Content Validity Testing of a Patient-Reported Outcomes Questionnaire for the Assessment of Hereditary Angioedema in Observational Studies." *Health and Quality of Life Outcomes* 13(1).
- Bork, K., K. Wulff, L. Steinmüller-Magin, I. Brænne, P. Staubach-Renz, G. Witzke, and J. Hardt. 2018. "Hereditary Angioedema with a Mutation in the Plasminogen Gene." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73(2):442–50.
- Bork, K., K. Wulff, G. Witzke, and J. Hardt. 2015. "Hereditary Angioedema with Normal C1-INH with versus without Specific F12 Gene Mutations." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70(8):1004–12.
- Bork, Konrad, Sven Erik Barnstedt, Petra Koch, and Heiko Traupe. 2000. "Hereditary Angioedema with Normal C1-Inhibitor Activity in Women." *Lancet* 356(9225):213–17.
- Bork, Konrad, Anette Bygum, and Jochen Hardt. 2008. "Benefits and Risks of Danazol in

- Hereditary Angioedema: A Long-Term Survey of 118 Patients." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 100(2):153–61.
- Bork, Konrad, Jochen Hardt, and Günther Witzke. 2012. "Fatal Laryngeal Attacks and Mortality in Hereditary Angioedema Due to C1-INH Deficiency." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130(3):692–97.
- Bork, Konrad, Gabriele Meng, Petra Staubach, and Jochen Hardt. 2006. "Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course." *American Journal of Medicine* 119(3):267–74.
- Bork, Konrad, Karin Wulff, Heidi Rossmann, Lars Steinmüller-Magin, Ingrid Brænne, Günther Witzke, and Jochen Hardt. 2019. "Hereditary Angioedema Cosegregating with a Novel Kininogen 1 Gene Mutation Changing the N-Terminal Cleavage Site of Bradykinin." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 380–82.
- Bouillet, Laurence and Anne Gompel. 2013. "Hereditary Angioedema in Women Specific Challenges." *Immunol Allergy Clin N Am* 33.
- Buttgereit, T. and M. Maurer. 2019. "Classification and Pathophysiology of Angioedema." *Hautarzt* 70(2):84–91.
- Bygum, A. 2009. "Hereditary Angio-Oedema in Denmark: A Nationwide Survey." *British Journal of Dermatology* 161(5):1153–58.
- Bygum, Anette. 2019. "Hereditary Angio-Oedema for Dermatologists." *Dermatology*.
- Bygum, Anette, Emel Aygören-Pürsün, Teresa Caballero, Kathleen Beusterien, Shadi Gholizadeh, Patience Musingarimi, Suzanne Wait, and Henrik Boysen. 2012. "The Hereditary Angioedema Burden of Illness Study in Europe (HAE-BOIS-Europe): Background and Methodology." *BMC Dermatology* 12.
- Bygum, Anette, Paula Busse, Teresa Caballero, and Marcus Maurer. 2017. "Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema." *Frontiers in Medicine* 4(DEC).
- Bygum, Anette, Teresa Caballero, Anete S. Grumach, Hilary J. Longhurst, Laurence Bouillet, Werner Aberer, Andrea Zanichelli, Jaco Botha, Irmgard Andresen, and Marcus Maurer. 2019. "Elderly versus Younger Patients with Hereditary Angioedema Type I/II: Patient Characteristics and Safety Analysis from the Icatibant Outcome Survey."
- Caballero, Teresa, Emel Aygören-Pürsün, Anette Bygum, Kathleen Beusterien, Emily Hautamaki, Zlatko Sisic, Suzanne Wait, and Henrik B. Boysen. 2014. "The Humanistic



- Burden of Hereditary Angioedema: Results from the Burden of Illness Study in Europe.” *Allergy and Asthma Proceedings* 35(1):47–53.
- Cicardi, Marco, W. Aberer, A. Banerji, M. Bas, J. A. Bernstein, K. Bork, T. Caballero, H. Farkas, A. Grumach, A. P. Kaplan, M. A. Riedl, M. Triggiani, A. Zanichelli, and B. Zuraw. 2014a. “Classification, Diagnosis, and Approach to Treatment for Angioedema: Consensus Report from the Hereditary Angioedema International Working Group.” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 69(5):602–16.
- Cicardi, Marco, W. Aberer, A. Banerji, M. Bas, J. A. Bernstein, K. Bork, T. Caballero, H. Farkas, A. Grumach, A. P. Kaplan, M. A. Riedl, M. Triggiani, A. Zanichelli, and B. Zuraw. 2014b. “Classification, Diagnosis, and Approach to Treatment for Angioedema: Consensus Report from the Hereditary Angioedema International Working Group.” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 69(5):602–16.
- Costantino, Giorgio, Giovanni Casazza, Ilaria Bossi, Piergiorgio Duca, and Marco Cicardi. 2012. “Long-Term Prophylaxis in Hereditary Angio-Oedema: A Systematic Review.” *BMJ Open* 2(4).
- Craig, Timothy, Ralph Shapiro, Arthur Vegh, James W. Baker, Jonathan A. Bernstein, Paula Busse, Markus Magerl, Inmaculada Martinez-Saguer, Marc A. Riedl, William Lumry, Debora Williams-Herman, Jonathan Edelman, Henrike Feuersenger, Thomas Machnig, and Mikhail Rojavin. 2017. “Efficacy and Safety of an Intravenous C1-Inhibitor Concentrate for Long-Term Prophylaxis in Hereditary Angioedema.” *Allergy & Rhinology* 8(1):ar.2017.8.0192.
- Dantzer, Robert, Jason C. O’Connor, Gregory G. Freund, Rodney W. Johnson, and Keith W. Kelley. 2008. “From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain.” *Nature Reviews Neuroscience* 9(1):46–56.
- David, J. and Geoff Whittam. 2008. “Middlesex University Research Repository.”
- Davis, Alvin E. 2005. “The Pathophysiology of Hereditary Angioedema.” *Clinical Immunology* 114(1):3–9.
- Davoine, Clara, Charlotte Bouckaert, Marianne Fillet, and Lionel Pochet. 2020. “Factor XII/XIIa Inhibitors: Their Discovery, Development, and Potential Indications.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 208:112753.
- Dewald, Georg and Konrad Bork. 2006. “Missense Mutations in the Coagulation Factor XII (Hageman Factor) Gene in Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor.”

- Biochemical and Biophysical Research Communications* 343(4):1286–89.
- Fouche, Andrew S., Erika F. H. Saunders, and Timothy Craig. 2014. “Depression and Anxiety in Patients with Hereditary Angioedema.” *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 112(4):371–75.
- Freda, Maria Francesca, Livia Savarese, Maria Bova, Anna Galante, Raffaella De Falco, Raffaele De Luca Picione, Gianni Marone, Angelica Petraroli, Gerarda Siani, Paolo Valerio, and Massimo Triggiani. 2016. “Stress and Psychological Factors in the Variable Clinical Phenotype of Hereditary Angioedema in Children: A Pilot Study.” *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 29(1):6–12.
- Fried, Eiko I., Sacha Epskamp, Randolph M. Nesse, Francis Tuerlinckx, and Denny Borsboom. 2016. “What Are ‘good’ Depression Symptoms? Comparing the Centrality of DSM and Non-DSM Symptoms of Depression in a Network Analysis.” *Journal of Affective Disorders* 189:314–20.
- Gomide, Maria Abadia Consuelo, Eliana Toledo, Solange Oliveira Rodrigues Valle, Regis A. Campos, Alfeu T. França, Nieves Prior Gomez, Heitor Franco Andrade Jr, Teresa Caballero, and Anete S. Grumach. 2013. “Hereditary Angioedema: Quality of Life in Brazilian Patients.” *Clinics* 68(1):81–83.
- Hahn, Janina, Alisa Hoess, Daniel Thomas Friedrich, Benjamin Mayer, Lucia Schauf, Thomas K. Hoffmann, and Jens Greve. 2018. “Unnecessary Abdominal Interventions in Patients with Hereditary Angioedema.” *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 16(12):1443–49.
- Hamilton, Max. 1959. “The Assessment of Anxiety States By Rating.” *British Journal of Medical Psychology* 32(1):50–55.
- Hamilton, Max. 1960. “A Rating Scale for Depression.” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 56.
- Henry Li, H., Marc Riedl, and Jay Kashkin. 2019. “Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema.” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 56(2):207–18.
- Hinz, Andreas and Elmar Brähler. 2011. “Normative Values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (Hads) in the General German Population.” *Journal of Psychosomatic Research* 71(2):74–78.
- Hinz, Andreas and Reinhold Schwarz. 2001. *HADS Allgemeinbevölkerung*.
- Hwang, Jacqueline R., Gloria Hwang, Ansh Johri, and Timothy Craig. 2019. “Drug Evaluation

- Oral Plasma Kallikrein Inhibitor BCX7353 for Treatment of Hereditary Angioedema.” *Immunotherapy* (17):1439–44.
- Jindal, Nina Lakhani, Elaine Harniman, Nieves Prior, Elia Perez-Fernandez, Teresa Caballero, and Stephen Betschel. 2017. “Hereditary Angioedema: Health-Related Quality of Life in Canadian Patients as Measured by the SF-36.” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 13(1):4.
- Kessel, Aharon, Henriette Farkas, Shmuel Kivity, Nóra Veszeli, Kinga V. Kőhalmi, and Batya Engel-Yeger. 2017. “The Relationship between Anxiety and Quality of Life in Children with Hereditary Angioedema.” *Pediatric Allergy and Immunology* 28(7):692–98.
- Kuman Tunçel, Özlem, Nihal Mete Gökmen, Ece Demir, Okan Gülbahar, and Şebnem Pırıldar. 2019. “The Impact of Hereditary Angioedema on Quality of Life and Family Planning Decisions.” *International Journal of Psychiatry in Medicine* 54(6):377–94.
- Levy, Donald S., Henriette Farkas, Marc A. Riedl, Florence Ida Hsu, Joel P. Brooks, Marco Cicardi, Henrike Feuersenger, Ingo Pragst, and Avner Reshef. 2020. “Long-Term Efficacy and Safety of Subcutaneous C1-Inhibitor in Women with Hereditary Angioedema: Subgroup Analysis from an Open-Label Extension of a Phase 3 Trial.” *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 16(1).
- Li, H. Henry, Bruce Zuraw, Hilary J. Longhurst, Marco Cicardi, Konrad Bork, James Baker, William Lumry, Jonathan Bernstein, Michael Manning, Donald Levy, Marc A. Riedl, Henrike Feuersenger, Subhransu Prusty, Ingo Pragst, Thomas Machnig, and Timothy Craig. 2019. “Subcutaneous C1 Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema: Additional Outcomes and Subgroup Analysis of a Placebo-Controlled Randomized Study.” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 15(1):49.
- Longhurst, Hilary and Anette Bygum. 2016. “The Humanistic, Societal, and Pharmacoeconomic Burden of Angioedema.” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 51(2):230–39.
- Longhurst, Hilary J. and Konrad Bork. 2019. “Hereditary Angioedema: An Update on Causes, Manifestations and Treatment.” *British Journal of Hospital Medicine* 80(7):391–98.
- Lubben, James. 1988. “Assessing Social Networks among Elderly Populations.” *Family & Community Health*, 11, 42–52 42–52.
- Lubben, James, Eva Blozik, Gerhard Gillmann, Steve Iliffe, Wolfgang Von, Renteln Kruse, John C. Beck, and Andreas E. Stuck. 2006. *Performance of an Abbreviated Version of the*

*Lubben Social Network Scale Among Three European Community-Dwelling Older Adult Populations*. Vol. 46.

- Lumry, William R., Anthony J. Castaldo, Margaret K. Vernon, Marc B. Blaustein, David A. Wilson, and Patrick T. Horn. 2010. "The Humanistic Burden of Hereditary Angioedema: Impact on Health-Related Quality of Life, Productivity, and Depression." *Allergy and Asthma Proceedings* 31(5):407–14.
- Martinez-Saguer, Inmaculada, Eva Rusicke, Emel Aygören-Pürsün, Christine Heller, Thomas Klingebiel, and Wolfhart Kreuz. 2010. "Characterization of Acute Hereditary Angioedema Attacks during Pregnancy and Breast-Feeding and Their Treatment with C1 Inhibitor Concentrate." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203(2):131.e1-131.e7.
- Maurer, M., M. Magerl, I. Ansotegui, E. Aygören-Pürsün, S. Betschel, K. Bork, T. Bowen, H. Balle Boysen, H. Farkas, A. S. Grumach, M. Hide, C. Katelaris, R. Lockey, H. Longhurst, W. R. Lumry, I. Martinez-Saguer, D. Moldovan, A. Nast, R. Pawankar, P. Potter, M. Riedl, B. Ritchie, L. Rosenwasser, M. Sánchez-Borges, Y. Zhi, B. Zuraw, and T. Craig. 2018. "The International WAO/EAACI Guideline for the Management of Hereditary Angioedema—The 2017 Revision and Update." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73(8):1575–96.
- Nicola, Stefania, Giovanni Rolla, and Luisa Brussino. 2019. "Breakthroughs in Hereditary Angioedema Management: A Systematic Review of Approved Drugs and Those under Research." *Drugs in Context* 8:1–11.
- Nordenfelt, Patrik, Simon Dawson, Carl Fredrik Wahlgren, Anders Lindfors, Lotus Mallbris, and Janne Björkander. 2014. "Quantifying the Burden of Disease and Perceived Health State in Patients with Hereditary Angioedema in Sweden." *Allergy and Asthma Proceedings* 35(2):185–90.
- Nordenfelt, Patrik, Mats Nilsson, Anders Lindfors, Carl Fredrik Wahlgren, and Janne Björkander. 2017. "Health-Related Quality of Life in Relation to Disease Activity in Adults with Hereditary Angioedema in Sweden." *Allergy and Asthma Proceedings* 38(6):447–55.
- Ohsawa, Isao, Daisuke Honda, Seiji Nagamachi, Atsuko Hisada, Mamiko Shimamoto, Hiroyuki Inoshita, Satoshi Mano, and Yasuhiko Tomino. 2015. "Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Hereditary Angioedema: Survey Data from 94 Physicians in Japan."

- Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 114(6):492–98.
- Osler, William. 1888. “Hereditary Angio-Neurotic Oedema. American Journal of the Medical Sciences.” *Search.Proquest.Com*.
- Pappalardo, Emanuela, Lorenza C. Zingale, and Marco Cicardi. 2003. “Increased Expression of C1-Inhibitor mRNA in Patients with Hereditary Angioedema Treated with Danazol.” *Immunology Letters* 86(3):271–76.
- Prematta, Michael, Joshua G. Gibbs, Ellen L. Pratt, Tracy R. Stoughton, and Timothy J. Craig. 2007. “Fresh Frozen Plasma for the Treatment of Hereditary Angioedema.” *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 98(4):383–88.
- Quincke, H. 1882. “Über Akutes Ummschriebenes Hautödem. Monatshefte Prakt Dermatol 1882.”
- Rasmussen, Eva Rye, Priscila Valente de Freitas, and Anette Bygum. 2016. “Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema.” *Venereol* 96:373–76.
- Reynolds, William M. and Kenneth A. Kobak. 1995. *Reliability and Validity of the Hamilton Depression Inventory: A Paper-and-Pencil Version of the Hamilton Depression Rating Scale Clinical Interview*. Vol. 7.
- Rubinstein, Eitan, Leslie E. Stolz, Albert L. Sheffer, Chris Stevens, and Athos Bousvaros. 2014. “Abdominal Attacks and Treatment in Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency.” *BMC Gastroenterology* 14(1).
- Savarese, Livia, Maria Bova, Raffaella De Falco, Maria Domenica Guarino, Raffaele De Luca Picione, Angelica Petraroli, Riccardo Senter, Claudia Traverso, Matteo Zabotto, Andrea Zanichelli, Eugenio Zito, Maria Alessio, Mauro Cancian, Marco Cicardi, Adriana Franzese, Roberto Perricone, Gianni Marone, Paolo Valerio, and Maria Francesca Freda. 2018. “Emotional Processes and Stress in Children Affected by Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency: A Multicenter, Prospective Study.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 13(1):115.
- Schmaier, A. H. 2016. “The Contact Activation and Kallikrein/Kinin Systems: Pathophysiologic and Physiologic Activities.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14(1):28–39.
- Shoemaker, L. R., S. J. Schurman, V. H. Donaldson, and A. E. Davis. 2008. “Hereditary Angioneurotic Oedema: Characterization of Plasma Kinin and Vascular Permeability-Enhancing Activities.” *Clinical & Experimental Immunology* 95(1):22–28.

- Speletas, Matthaïos, Agnes Szilagyi, Fotis Psarros, Dimitru Moldovan, Markus Magerl, Maria Kompoti, Evangelia Gramoustianou, Andras Bors, Eniko Mihaly, Attila Tordai, Antigoni Avramouli, Lilian Varga, Marcus Maurer, Henriette Farkas DSc, and Anastasios E. Germanis. 2015. "Hereditary Angioedema: Molecular and Clinical Differences among European Populations." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135:570-573.e10.
- Spitzer, Robert L., Kurt Kroenke, Janet B. W. Williams, and Bernd Löwe. 2006. "A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7." *Archives of Internal Medicine* 166(10):1092–97.
- Statistisches Bundesamt. n.d. "Krankenstand - Statistisches Bundesamt." Retrieved September 17, 2020 (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Qualitaet-Arbeit/Dimension-2/krankenstand.html>).
- Tachdjian, R., K. Johnson, D. Casso, S. Oliveria, G. Devercelli, and G. Jain. 2020. "Real-World Cohort Study of Adult and Pediatric Patients Treated for Hereditary Angioedema in the United States." in *Allergy and Asthma Proceedings*.
- Viana, Alice F., Izaque S. Maciel, Fabiana N. Dornelles, Claudia P. Figueiredo, Jarbas M. Siqueira, Maria M. Campos, and João B. Calixto. 2010. "Kinin B1receptors Mediate Depression-like Behavior Response in Stressed Mice Treated with Systemic E. Coli Lipopolysaccharide." *Journal of Neuroinflammation* 7(1):1–12.
- Wang, Adrian, Andrew Fouche, and Timothy J. Craig. 2015. "Patients Perception of Self-Administered Medication in the Treatment of Hereditary Angioedema." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 115(2):120–25.
- Weller, K., A. Groffik, M. Magerl, N. Tohme, P. Martus, K. Krause, M. Metz, P. Staubach, and M. Maurer. 2012. "Development and Construct Validation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 67(10):1289–98.
- Weller, Karsten, Tamara Donoso, Markus Magerl, Emel Aygören-Pürsün, Petra Staubach, Inmaculada Martinez-Saguer, Tomasz Hawro, Sabine Altrichter, Karoline Krause, Frank Siebenhaar, Martin Metz, Torsten Zuberbier, Denise Freier, and Marcus Maurer. 2020. "Development of the Angioedema Control Test—A Patient-Reported Outcome Measure That Assesses Disease Control in Patients with Recurrent Angioedema." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 75(5):1165–77.

- Weller, Karsten, Adriane Groffik, Martin K. Church, Tomasz Hawro, Karoline Krause, Martin Metz, Peter Martus, Thomas B. Casale, Petra Staubach, and Marcus Maurer. 2014. "Development and Validation of the Urticaria Control Test: A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Urticaria Control." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
- World Health Organization. 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.
- Wu, Maddalena Alessandra, Francesca Perego, Andrea Zanichelli, and Marco Cicardi. 2016. "Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification." *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 51(2):162–69.
- Zanichelli, Andrea, Giulia Maria Azin, Federico Cristina, Romualdo Vacchini, and Teresa Caballero. 2018. "Safety, Effectiveness, and Impact on Quality of Life of Self-Administration with Plasma-Derived Nanofiltered C1 Inhibitor (Berinert®) in Patients with Hereditary Angioedema: The SABHA Study." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 13(1).
- Zanichelli, Andrea, Hilary J. Longhurst, Marcus Maurer, Laurence Bouillet, Werner Aberer, Vincent Fabien, Irmgard Andresen, Teresa Caballero, W. Aberer, A. Grumach, A. Bygum, C. Blanchard Delaunay, L. Bouillet, B. Coppere, O. Fain, B. Goichot, A. Gompel, S. Guez, P. Jeandel, G. Kanny, D. Launay, H. Maillard, L. Martin, A. Masseau, Y. Ollivier, A. Sobel, J. Arnolds, E. Aygören-Pürsün, M. Baş, A. Bauer, K. Bork, I. Martinez, M. Maurer, E. Papadopoulou-Alataki, F. Psarros, Y. Graif, S. Kivity, A. Reshef, E. Toubi, F. Arcoleo, M. Cicardi, P. Manconi, G. Marone, V. Montinaro, M. L. Baeza, T. Caballero, R. Cabañas, M. Guilarte, D. Hernandez de Rojas, C. Hernando de Larramendi, R. Lleonaart, T. Lobera, B. Sáenz de San Pedro, J. Bjorkander, M. Helbert, and H. J. Longhurst. 2016. "Misdiagnosis Trends in Patients with Hereditary Angioedema from the Real-World Clinical Setting." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 117(4):394–98.
- Zanichelli, Andrea, Markus Magerl, Hilary Longhurst, Vincent Fabien, and Marcus Maurer. 2013. "Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: Delay in Diagnosis in Europe." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 9(1):29.
- Zanichelli, Andrea, Markus Magerl, Hilary J. Longhurst, Werner Aberer, Teresa Caballero, Laurence Bouillet, Anette Bygum, Anete S. Grumach, Jaco Botha, Irmgard Andresen, and Marcus Maurer. 2018. "Improvement in Diagnostic Delays over Time in Patients

- with Hereditary Angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey.” *Clinical and Translational Allergy* 8(1).
- Zarnowski, Julia, Marie Rabe, Paula Kage, Jan-Christoph Simon, and Regina Treudler. 2020. “Krankheitslast Und Komorbiditäten Beim Hereditären Angioödem - Submitted and Accepted Manuscript.”
- Zeerleder, Sacha and Marcel Levi. 2016. “Hereditary and Acquired C1-Inhibitor-Dependent Angioedema: From Pathophysiology to Treatment.” *Annals of Medicine* 48(4):256–67.
- Zigmond, A. and R. Snalth. 1983. “The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* [Revista En Internet] 2014 [Acceso 28 de Noviembre de 2019]; 64(5): 361-370.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67(6):361–70.
- Zuraw, Bruce L. and Sandra C. Christiansen. 2016. “HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms.” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 51(2):216–29.
- Zuraw, Bruce L. and Ira Kalfus. 2012. “Safety and Efficacy of Prophylactic Nanofiltered C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema.” *American Journal of Medicine*.



## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kallikrein-Kinin-Kaskade .....	9
Abbildung 2: Frau mit und ohne HAE-Attacke.....	10
Abbildung 3: Hautschwellung beim HAE .....	11
Abbildung 4: Erythema marginatum bei zwei unterschiedlichen Patienten .....	12
Abbildung 5: Verteilung der HAE-Formen mit absoluten Patientenzahlen .....	38
Abbildung 6: Alter bei erstmaligen Symptomen und Alter bei Diagnosestellung .....	39
Abbildung 7: Dauer bis Diagnosestellung .....	39
Abbildung 8: Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten.....	41
Abbildung 9: Stärke der körperlichen Beschwerden durch das HAE insgesamt.....	41
Abbildung 10: Bereits erlebte Symptome während der gesamten Krankheitsaktivität .....	43
Abbildung 11: links: Anzahl der HAE-Attacken in den letzten 12 Monaten; rechts: Von den Befragten angegebene durchschnittliche Dauer der HAE-Attacken .....	43
Abbildung 12: Auslöser für Attacken in den letzten 12 Monaten .....	44
Abbildung 13: Negative Einflüsse auf Attackenfrequenz und -dauer .....	45
Abbildung 14: Symptome in den letzten 12 Monaten .....	46
Abbildung 15: Stärke der Hinderung an alltäglichen Tätigkeiten durch die Schwellungen .....	47
Abbildung 16: Beschränkung der Reiseziele aus Angst vor Attacken .....	48
Abbildung 17: Beschränkung sozialer Aktivitäten aus Angst vor Attacken .....	48
Abbildung 18: Beschränkung sportlicher Aktivitäten aus Angst vor Attacken .....	48
Abbildung 19: Angioedema Control Score, Krankheitskontrolle in den letzten 4 Wochen .....	49
Abbildung 20: AE-QoL: Angst vor dem Auftreten einer plötzlichen Schwellung, in den letzten 4 Wochen .....	51
Abbildung 21: AE-QoL: Angst vor der Zunahme der Häufigkeit der Schwellungen in den letzten 4 Wochen; AE-QoL: Angioedema Quality of Life Instrument .....	51
Abbildung 22: Ausprägung der Angstsymptomatik nach GAD-7 .....	52
Abbildung 23: Beurteilung des HADS Gesamt .....	53

### 9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formen des HAE mit Laborkonstellationen .....	7
Tabelle 2: Therapieformen .....	15
Tabelle 3: Formen von Angioödemem .....	20
Tabelle 4: Zusammenfassung der Literatur zu psychischen Komorbiditäten und beruflichen Einschränkungen bei HAE Patienten .....	29
Tabelle 5: Überblick über die Fragebögen.....	32
Tabelle 6: Alter, Größe, Gewicht und BMI der Kohorte, Geschlechterverteilung der Patienten .....	37
Tabelle 7: Alter bei Diagnosestellung, bei erstmaligen Symptomen und Dauer bis zur endgültigen Diagnosestellung .....	38
Tabelle 8: Akut- und Langzeittherapien der HAE Patienten .....	40
Tabelle 9: Anzahl der HAE Attacken in den letzten 12 Monaten, 4 Wochen und 7 Tagen.....	42
Tabelle 10: Items des AE-QoL: Einschränkungen auf Arbeit, Tagesmüdigkeit und Angst vor plötzlicher Schwellung, jeweils in den letzten 4 Wochen.....	46
Tabelle 11: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der Scores .....	50
Tabelle 12: Auswertung der AE-QoL Subskalen.....	52
Tabelle 13: Korrelationen der Angioödem-spezifischen Scores mit dem GAD-7, HADS Gesamt, HADS Angst und HADS Depression sowie des ACS mit AE-QoL.....	54
Tabelle 14: Korrelation des GAD-7 und des HADS.....	54
Tabelle 15: Korrelationen des ACS, AE-QoL, GAD-7 und HADS mit dem LSN .....	55
Tabelle 16: Dauer bis zur Diagnosestellung und Einfluss auf den GAD-7 und HADS .....	56
Tabelle 17: Vergleich der Mittelwerte des GAD-7 und des HADS in Bezug auf die Einnahme einer Langzeitprophylaxe .....	56
Tabelle 18: Korrelationen der Scores mit der angegebenen Gesamtbelastung durch das HAE in den letzten 12 Monaten .....	57
Tabelle 19: Verteilung der Anfallsdauer im Mittel, nach Familienstand .....	58

<b>Klinikinterner Fragebogen zur Krankheitsaktivität, psychosozialen Faktoren und Therapie</b>		
(Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.)		
Teil I – Allgemeines		
<b>Geschlecht</b>	<input type="radio"/> männlich	<input type="radio"/> weiblich
<b>Alter</b> _____ Jahre		
<b>Größe</b> _____ cm		
<b>Wie schwer sind Sie ungefähr?</b> _____ kg		
<b>Wie ist Ihr Familienstand?</b> <input type="radio"/> ledig (single) <input type="radio"/> in einer Partnerschaft lebend <input type="radio"/> getrennt lebend <input type="radio"/> verlobt/verheiratet <input type="radio"/> geschieden		
<b>Sind bei Ihnen Allergien bekannt, wenn ja welche?</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, nämlich _____		
<b>Haben Sie leibliche Kinder, wenn ja: wie viele?</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, nämlich _____		
Teil II – Krankheitsaktivität und Symptome		
<b>Woran leiden Sie?</b> <input type="radio"/> hereditäres Angioödem (angeboren/genetisch) - Falls bekannt: <input type="radio"/> Typ I <input type="radio"/> Typ II <input type="radio"/> Andere („Typ III“)		

☐ erworbenes Angioödem (z.B. durch Medikamente ausgelöst)

**Wie alt waren Sie, als die Krankheit ärztlich diagnostiziert wurde?**

\_\_\_\_\_ Jahre

**Wann hatten Sie erste Symptome?**

Mit

\_\_\_\_\_ Jahren

**Wie viele Anfälle hatten Sie in den vergangenen 12 Monaten?**

\_\_\_\_\_ Anfälle

**Wie viele Anfälle hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen?**

\_\_\_\_\_ Anfälle

**Wie viele Anfälle hatten Sie in den vergangenen 7 Tagen?**

\_\_\_\_\_ Anfälle

**Wie lange dauert bei Ihnen ein Anfall gewöhnlich an?**

☐ \_\_\_\_\_ Stunden oder

☐ \_\_\_\_\_ Tage

**Wie würden Sie die Schwere der Anfälle in den letzten 12 Monaten beurteilen?**

☐ sehr leicht    ☐ leicht    ☐ mäßig    ☐ stark

**Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand beurteilen?**

☐ schlecht    ☐ mäßig    ☐ gut    ☐ sehr gut

**Wie würden Sie Ihre Gesamtbelastung durch das Angioödem in den letzten 12 Monate bewerten?**

☐ sehr gering    ☐ gering    ☐ mäßig    ☐ stark

**Wie stark sind oder waren die durch die Schwellung(en) bedingten körperlichen Beschwerden (z.B. Schmerzen, Brennen, Juckreiz)?**

☐ sehr gering    ☐ gering    ☐ mäßig    ☐ stark

**Wie stark haben die Schwellung(en) Sie in der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten gehindert?**

☐ gering      ☐ mäßig      ☐ stark      ☐ sehr stark

**Fühlen oder fühlten Sie sich durch die aktuelle(n) Schwellung(en) kosmetisch beeinträchtigt?**

☐ überhaupt nicht    ☐ sehr wenig    ☐ manchmal    ☐ oft

**Welche der folgenden Auslöser kommt in den letzten 12 Monaten in Frage? Mehrfachnennungen möglich.**

☐ Stress      ☐ Infektion      ☐ mechanischer Reiz      ☐ OP  
☐ Medikamente      ☐ hormonell (Menstruation, Kontrazeption, Schwangerschaft) ☐ keine  
☐ sonstige, nämlich \_\_\_\_\_

**Welche der nachfolgenden Symptome hatten Sie in den letzten 12 Monaten aufgrund Ihrer Erkrankung? Mehrfachnennungen möglich.**

☐ Schwellung der Extremitäten  
☐ Schwellung des Gesichts (Augen, Lippen – keine Halsschwellung)  
☐ Schwellung des Halsbereiches inkl. Kehlkopf  
☐ Atemnot  
☐ Magen-Darm-Beschwerden  
☐ Depressive Verstimmung  
☐ Andere

**Welche der folgend genannten hatte in der Vergangenheit negativen Einfluss auf Ihre Erkrankung (mehr Attacken/schwerere Attacken)?**

**Mehrfachnennungen möglich.**

☐ Stress      ☐ Infektion      ☐ mechanischer Reiz      ☐ OP  
☐ Medikamente      ☐ hormonell (Menstruation, Kontrazeption, Schwangerschaft) ☐ keine  
☐ sonstige, nämlich \_\_\_\_\_

**Leiden Sie an weiteren chronischen Erkrankungen?**

☐ nein  
☐ ja, nämlich:

.....  
.....  
.....

**Leiden Sie an chronischen Infektionen?**

☐ nein

☐ ja, nämlich:

.....  
.....

**Wurden vor Diagnosestellung chirurgische Eingriffe durchgeführt, weil fälschlicherweise eine andere Erkrankung angenommen wurde?**

☐ nein

ja, nämlich....

☐ Blinddarm-OP   ☐ urologische OP   ☐ gynäkologische OP

☐ Andere \_\_\_\_\_

**Leiden andere Personen in Ihrem Familienkreis unter der Erkrankung?**

☐ nein

ja, nämlich mein/e....

☐ Großmutter   ☐ Großvater   ☐ Mutter   ☐ Vater   ☐ Schwester   ☐ Bruder   ☐ Tochter

☐ Sohn   ☐ Enkeltochter   ☐ Enkelsohn

☐ Andere \_\_\_\_\_

**Sind Familienmitglieder an dem hereditären Angioödem verstorben?**

☐ nein

☐ ja, nämlich \_\_\_\_\_

### Teil IIIA - Freizeit

**Aus Angst vor Attacken beschränke ich meine Reiseziele...**

☐ nie      ☐ selten      ☐ manchmal      ☐ oft

**Aus Angst vor Attacken beschränke ich meine sozialen Aktivitäten mit Freunden und Familie...**

☐ nie      ☐ selten      ☐ manchmal      ☐ oft

**Aus Angst vor Attacken beschränke ich meine sportlichen Aktivitäten...**

☐ nie      ☐ selten      ☐ manchmal      ☐ oft

### **Teil IIIB - Beruf**

**Was ist Ihr höchster (Schul-)Abschluss?**

☐ kein Abschluss      ☐ Hauptschulabschluss      ☐ Realschulabschluss  
☐ Abitur      ☐ Hochschule/Universität

**Welchen beruflichen Werdegang haben Sie?**

☐ Selbstständig      ☐ Facharbeiter      ☐ ungelernter Arbeiter      ☐ Angestellter  
☐ Rentner      ☐ Hausfrau/-mann      ☐ Schüler      ☐ Auszubildender      ☐ Student/in  
☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Die Erkrankung hat meine Berufswahl positiv beeinflusst...**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Die Erkrankung hat meine Berufswahl negativ beeinflusst...**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Die Erkrankung hat meine Ausbildungsqualität positiv beeinflusst...**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Die Erkrankung hat meine Ausbildungsqualität negativ beeinflusst...**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Hatten Sie im vergangenen Jahr Krankheitstage (Abwesenheit von der Arbeit/Ausbildung) aufgrund Ihrer Erkrankung?**

☐ nein      ☐ ja, nämlich ca. \_\_\_\_\_ Krankheitstage

### **Teil IIIC - Privatleben**

**Die Erkrankung hat meine Partnersuche negativ beeinflusst...**

☐ nie      ☐ selten      ☐ manchmal      ☐ oft

**Die Erkrankung hat meine Partnersuche positiv beeinflusst...**

☐ nie      ☐ selten      ☐ manchmal      ☐ oft

**Die Erkrankung hat mein Sexualleben negativ beeinflusst**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Die Erkrankung hat mein Sexualleben positiv beeinflusst**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Die Erkrankung hat meine Familiengründung erschwert**

☐ gar nicht      ☐ wenig      ☐ ziemlich      ☐ stark

**Für Frauen: Die Erkrankung hat sich in der Schwangerschaft verschlimmert...**

☐ trifft nicht zu      ☐ trifft zu

bei mehrfachen Schwangerschaften: ☐ trifft bei \_\_\_\_ von \_\_\_\_  
Schwangerschaften zu

#### Teil IV - Therapie

**Nehmen Sie eine Attackentherapie oder eine Langzeitprophylaxe ein?**

☐ Attackentherapie      ☐ Langzeitprophylaxe      ☐ beides      ☐ keines

**Seit wie vielen Jahren verwenden Sie eigenständig**

**A) eine Attackentherapie      oder      B) eine Langzeitprophylaxe**  
**ein?**

**A)** \_\_\_\_\_ Jahre

**B)** \_\_\_\_\_ Jahre

**Welches Präparat wurde bei Ihnen zur Behandlung akuter Attacken in der Vergangenheit angewendet? (Mehrfachauswahl möglich)**

☐ Berinert      ☐ Cinryze      ☐ Firazyr      ☐ Conestat alfa      ☐ frisches

Gefrierplasma

☐ Antihistaminika (Cetirizin, Loratadin, Fenistil etc.)      ☐ Adrenalin      ☐ Kortison

☐ keines      ☐ Anderes



**Welches Präparat nehmen Sie eigenständig zur akuten Attackentherapie ein?**

- ☐ Berinert      ☐ Cynrize      ☐ Firazyr      ☐ keines

**Welches Präparat nehmen Sie als Langzeitprophylaxe ein?**

- ☐ Berinert      ☐ Cinryze      ☐ Androgene (Danazol)  
☐ Tranexamsäure  
☐ Antihistaminika (Cetirizin, Loratadin, Fenistil etc.)   ☐ keines   ☐ Anderes

**An dieser Stelle ist der erste Teil beendet. Nun folgen die standardisierten, validierten Fragebögen. Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Teilnahme und Ihre Zeit!**

## Angioedema Control Score (UCS)

(Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.)

Wie sehr haben Sie in den vergangenen 4 Wochen unter den körperlichen Beschwerden des Angioödems gelitten?

- ☐ sehr stark (0)
- ☐ stark (1)
- ☐ mittelmäßig (2)
- ☐ wenig (3)
- ☐ gar nicht (4)

Wie sehr war Ihre Lebensqualität in den vergangenen 4 Wochen wegen des Angioödems beeinträchtigt?

- ☐ sehr stark (0)
- ☐ stark (1)
- ☐ mittelmäßig (2)
- ☐ wenig (3)
- ☐ gar nicht (4)

Wie oft hat die Therapie für Ihr Angioödem in den vergangenen 4 Wochen nicht ausgereicht, um die Beschwerden zu kontrollieren?

- ☐ sehr oft (0)
- ☐ oft (1)
- ☐ gelegentlich (2)

☐ selten (3)

☐ gar nicht (4)

Wie gut hatten Sie Ihr Angioödem in den vergangenen 4 Wochen insgesamt unter Kontrolle?

☐ gar nicht (0)

☐ kaum (1)

☐ mittelmäßig (2)

☐ gut (3)

☐ vollständig (4)

## AE-QoL

### Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit wiederkehrenden Schwellungen

Geben Sie an, wie oft Sie in den <b>letzten 4 Wochen</b> in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens von den wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemem) <b>eingeschränkt</b> wurden. (Dazu müssen nicht unbedingt tatsächlich Schwellungen in dieser Zeit aufgetreten sein.)	<b>Nie</b>	<b>Selten</b>	<b>Gelegentl ich</b>	<b>Oft</b>	<b>Sehr oft</b>
<b>1. Arbeit</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Körperliche Betätigung</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Freizeit</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Soziale Beziehungen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5. Ernährung</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf die Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihren wiederkehrenden Schwellungen (Angioödemem) verbunden sein können (bezüglich der <b>letzten 4 Wochen</b> ).	<b>Nie</b>	<b>Selten</b>	<b>Gelegent- lich</b>	<b>Oft</b>	<b>Sehr oft</b>
<b>6. Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7. Wachen Sie nachts auf?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8. Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>9. Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>10. Fühlen Sie sich niedergeschlagen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>11. Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen oder Getränken einschränken?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>12. Belasten Sie die Schwellungen, die durch die Erkrankung auf Ihrem Körper erscheinen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>13. Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>14. Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>15. Schämen Sie sich aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen öffentliche Orte aufzusuchen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>16. Machen Sie die wiederkehrenden Schwellungen verlegen oder befangen?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>17. Haben Sie Angst, die Behandlung der wiederkehrenden Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Gesundheitsfragebogen für Patienten (GAD-7)

<b>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten</u>  <u>2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden  beeinträchtigt?</b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>An einzelnen Tagen</b>	<b>An mehr als der Hälfte der Tage</b>	<b>Beinahe jeden Tag</b>
a. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	0	1	2	3
b. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	0	1	2	3
c. Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	0	1	2	3
d. Schwierigkeiten zu entspannen	0	1	2	3
e. Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt	0	1	2	3
f. Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	0	1	2	3
g. Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	0	1	2	3

Gesamtwert \_\_\_\_\_ = Addition \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_  
der Spaltensummen

## Lubben Social Network Scale

9 oder	5 bis 8	3 oder 4	2	1	keine
--------	---------	----------	---	---	-------

**In den folgenden 3 Fragen geht es um Ihre Familienangehörigen (einschließlich Ehepartner, angeheiratete Verwandte und sonstige Verwandte).**

Mit wie vielen Familienangehörigen treffen Sie sich mindestens einmal im Monat oder haben sie mindestens einmal im Monat sonstigen Kontakt (z.B. telefonisch)?

Mit wie vielen Familienangehörigen sind Sie so vertraut, dass Sie sie um Unterstützung bitten können?

Mit wie vielen Familienangehörigen sind Sie so vertraut, dass Sie private Angelegenheiten mit ihnen besprechen können?

**In den folgenden 3 Fragen geht es um Ihre Kontakte zu Freunden und Nachbarn.**

Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn treffen Sie sich mindestens einmal im Monat oder haben sie mindestens einmal im Monat sonstigen Kontakt (z.B. telefonisch)?

Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn sind Sie so vertraut, dass Sie sie um Unterstützung bitten können?

Mit wie vielen Freunden oder Nachbarn sind Sie so vertraut, dass Sie private Angelegenheiten mit ihnen besprechen können?

Haben Sie Hobbies oder besondere Interessen, bei denen Sie mit anderen Menschen in Kontakt kommen und denen Sie regelmäßig nachgehen (z.B. Karten spielen, Gymnastik, Tanzen, etc.)? ☐ja ☐nein

Engagieren Sie sich regelmäßig in einer kirchlichen Einrichtung? ☐ja ☐nein

Engagieren Sie sich regelmäßig in einem Verein/Club, in einer Partei o.ä.? ☐ja ☐nein

Gehen Sie regelmäßig sozialen Aktivitäten wie z.B. Kino-, Theater-, Restaurant- oder Kneipenbesuch nach?  
☐ja ☐nein

## Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version

(Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.)

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so</p> <p><input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr</p> <p><input type="checkbox"/> nur noch ein wenig</p> <p><input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> gelegentlich</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark</p> <p><input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark</p> <p><input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau</p> <p><input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte</p>



	<input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so wie immer</p> <p><input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel</p> <p><input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit</p> <p><input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit aber nicht oft</p> <p><input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr</p> <p><input type="checkbox"/> eher weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> viel weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> selten</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>

<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich</p> <p><input type="checkbox"/> gewöhnlich schon</p> <p><input type="checkbox"/> nicht oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> eher selten</p> <p><input type="checkbox"/> sehr selten</p>
---	--

## 11 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene

Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

## **12   LEBENS LAUF UND PUBLIKATIONEN**

**Publikationen:**

Review: „Krankheitslast und Komorbiditäten beim Hereditären Angioödem“; J. Zarnowski, M. Rabe, P. Kage, J-C Simon, R. Treudler; 2020 – im Review Prozess

„Hereditäres Angioödem: psychosoziale Krankheitslast bei Betroffenen in Leipzig“; J. Zarnowski, M. Rabe, J. Simon, R. Treudler

Abstract und Posterpräsentation, Deutscher Allergiekongress 2020, Wiesbaden

### **13 DANKSAGUNG**

An dieser Stelle soll mein Dank allen gelten, die mich auf diesem Weg stets begleiteten und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.